

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20, № 4, 2024

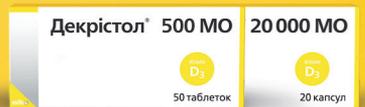
МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

D₃ Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄ РОДИНИ



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

*Згідно з даними Sale out системи дослідження «PharmIntelligence» бренд Декрістол[®] займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС-9 групи А11С-020: холестеролферол та ретиноли дозозамінники (Декрістол[®] моноформани та вітамінні препарати) за періодом 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол[®] у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Certificate of Free Sale Декрістол[®] D₃ – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол[®] 500 MO. Круглі, білі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь-яка зворотня сторона таблетки має глибокий вирізок у вигляді концентру (порожниста форма) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих із вичерпаним рівнем кофакторів. Як допоміжне до спеціальної терапії остеопорозу у дорослих. Протипаливний. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вагітність і розділ/Склад. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому: частота побічних реакцій невідомо, оскільки найбільшій клінічній дослідженню, які дали 6 місяців оцінки частоти, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипаливність міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія випуску без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA118957/01/01, клас МОЗ України № 2034.

Декрістол[®] 20 000 MO. Круглі прозорі таблетки білого кольору, по 20 капсул. Будь-яка зворотня сторона таблетки має глибокий вирізок у вигляді концентру (порожниста форма) 12,5 мг, що відповідає 20 000 МО вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипаливний. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Генеральніми: Гіперкальціємія, Гіпернатріємія, Гіперкаліємія, Гіперфосфатемія, Нервові парості, Нервова нервозність, Сиротка, Туберкульоз, Діабетичний приїом вітаміну D. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому: Нечіткість зору, 11000 до < 11000: гіперкальціємія та гіпернатріємія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA11901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р., № 60. Категорія випуску: за рецептом.

Том 20, № 4, 2024

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

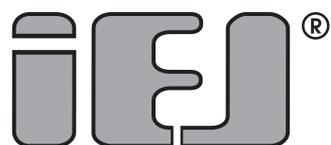
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**
**International journal
of endocrinology (Ukraine)**

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2005 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 20, № 4, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif.ua.com



Open Journal System



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 20, № 4, 2024

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати: info@mif-ua.com,
тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:
v_ilijna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 28.06.2024 р., протокол № 10

Реєстрація: ідентифікатор медіа R30-04748. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 1718 від 23.05.2024

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 15,35
Тираж 3000 прим. Зам. 2024-iej-140.

Адреса редакції:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Тема: До редакції «Міжнародного ендокринологічного журналу»)

Тел.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

Науковий редактор

Товкай Олександр Андрійович (Київ, Україна)

Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрїївна (Київ, Україна)

Мовний редактор

*Дідушко Оксана Миколаївна
(Івано-Франківськ, Україна)*

Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ, Україна)	Резніков О.Г. (Київ, Україна)
Бондаренко В.О. (Харків, Україна)	Сергієнко О.О. (Львів, Україна)
Булдигіна Ю.В. (Київ, Україна)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ, Україна)
Власенко М.В. (Вінниця, Україна)	Соколова Л.К. (Київ, Україна)
Геруш І.В. (Чернівці, Україна)	Тронько М.Д. (Київ, Україна)
Гончарова О.А. (Харків, Україна)	Урбанович А.М. (Львів, Україна)
Караченцев Ю.І. (Харків, Україна)	Prof. Vidmantas Alekna (Вільнюс, Литва)
Кирилук М.Л. (Київ, Україна)	Prof. Czupryniak Leszek (Варшава, Польща)
Кобиляк Н.М. (Київ, Україна)	Prof. Holick Michael (Бостон, США)
Коваль С.М. (Харків, Україна)	Prof. Mascarenhas Mário Rui G. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ, Україна)	Prof. Mota Maria F.A. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ, Україна)	Prof. Papanas Nikolaos (Александруполіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків, Україна)	As. Prof. Radzevičienė Lina (Каунас, Литва)
Лучицький Є.В. (Київ, Україна)	Prof. Standl Eberhard (Мюнхен, Німеччина)
Маньковський Б.М. (Київ, Україна)	Prof. Tkáč Ivan (Кошице, Словаччина)
Місюра К.В. (Харків, Україна)	Prof. Yki-Järvinen Hannele (Гельсінкі, Фінляндія)
Мігченко О.І. (Київ, Україна)	Prof. Zimmet Paul (Мельбурн, Австралія)
Паламарчук В.О. (Київ, Україна)	
Пасечко Н.В. (Тернопіль, Україна)	
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2024
© Заславський О.Ю., 2024



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 20, № 4, 2024

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department: info@mif-ua.com,
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 21.02.2024 № 220

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (28.06.2024, Protocol № 10)

Registration: Media identifier R30-04748. Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 1718 dated 23.05.2024.

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 15,35
Circulation 3000. Order 2024-iej-140.

Editorial office address:

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

(Subject: Editorial board of the International Journal of Endocrinology)

Tel.: +38 (067) 325-10-26

www.mif-ua.com, https://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)

Scientific Editor

Oleksandr Tovkai (Kyiv, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)

Language Editor

Oksana Didushko (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Statistical Editor

Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Research Integrity Officer

Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)

Managing Editor

Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv, Ukraine)	Reznikov O.G. (Kyiv, Ukraine)
Bondarenko V.O. (Kharkiv, Ukraine)	Serhiyenko O.O. (Lviv, Ukraine)
Buldygina Yu.V. (Kyiv, Ukraine)	Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia, Ukraine)	Sokolova L.K. (Kyiv, Ukraine)
Gerush I.V. (Chernivtsi, Ukraine)	Tronko M.D. (Kyiv, Ukraine)
Goncharova O.A. (Kharkiv, Ukraine)	Urbanovych A.M. (Lviv, Ukraine)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Kyryliuk M.L. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Kobyliak N.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Holick M. (Boston, USA)
Koval S.M. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Mascarenhas M. (Lisbon, Portugal)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Kravchenko V.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Kravchun N.O. (Kharkiv, Ukraine)	As. Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Luchytskyy Y.V. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Mankovsky B.M. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Misiura K.V. (Kharkiv, Ukraine)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
Mitchenko O.I. (Kyiv, Ukraine)	Prof. Zimmet P. (Melbourne, Australia)
Palamarchuk V.O. (Kyiv, Ukraine)	
Pasyechko N.V. (Ternopil, Ukraine)	
Pertseva N.O. (Dnipro, Ukraine)	

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2024
© Zaslavsky O. Yu., 2024

Зміст

Contents

Огляд

Review

<i>Сергієнко О.О., Царик Т.В., Павловський Я.І., Сергієнко В.О.</i> Варіабельність глікемії та діабетична кардіальна автономна нейропатія	6
<i>Федосенко М.В., Зотов О.С., Верещачко Р.І.</i> Вітамін D як потенційний терапевтичний агент місцево-поширеного раку молочної залози (огляд літератури)	14
<i>Mia Holley, Salman Razvi, Mohammed Saif Farooq, Rosie Dew, Ian Maxwell, Scott Wilkes</i> Стан серцево-судинної та кісткової систем у людей похилого віку із субклінічним гіпотиреозом, які отримували лікування левотироксином: систематичний огляд і метааналіз	19

<i>A.A. Serhiyenko, T.V. Tsaryk, Y.I. Pavlovskiy, V.A. Serhiyenko</i> Glycemic variability and diabetic cardiac autonomic neuropathy	6
<i>M.V. Fedosenko, O.S. Zotov, R.I. Vereshchako</i> Vitamin D as a potential therapeutic agent for locally advanced breast cancer (literature review)	14
<i>Mia Holley, Salman Razvi, Mohammed Saif Farooq, Rosie Dew, Ian Maxwell, Scott Wilkes</i> Cardiovascular and bone health outcomes in older people with subclinical hypothyroidism treated with levothyroxine: a systematic review and meta-analysis	19

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Єрохович В.М., Карпенко О.В., Палієнко І.А., Кобиляк Н.М., Бобрик М.І., Шуляренко Л.В., Руденко О.А., Кирієнко Д.В., Volanowski M., Комісаренко Ю.І.</i> Рання діагностика мінеральних і кісткових розладів у пацієнтів із діабетичною хворобою нирок на тлі цукрового діабету 2-го типу	28
<i>Сем'янів М.М., Сидорчук Л.П., Яринич Ю.М., Sai Praveen Daruvuri, Семененко С.Б., Сидорчук О.І.</i> Зв'язок холекальциферолу і паратгормону з метаболічними порушеннями у хворих на артеріальну гіпертензію	34
<i>Мазур О.О., Пашковська Н.В., Плаксивий О.Г., Царик І.О., Калуцький І.В., Каспрук Н.М., Телекі Я.М.</i> Ефективність пробіотичної терапії при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу	41
<i>Esin Kavuran, Canturk Çapik, Muhammad Ali Aydin</i> Дослідження розвитку шкали адаптації на основі моделі Рой у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	48
<i>Урбанович А.М., Верещинська А.П.</i> Роль проадреномедуліну в прогресуванні діабетичної хвороби нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	56

<i>V.M. Yerokhovych, O.V. Karpenko, I.A. Paliienko, N.M. Kobyliak, M.I. Bobryk, L.V. Shuliarenko, O.A. Rudenko, D.V. Kyriienko, M. Bolanowski, Y.I. Komisarenko</i> Early diagnosis of mineral and bone disorders in patients with diabetic kidney disease on the background of type 2 diabetes	28
<i>M.M. Semianiv, L.P. Sydorhuk, Yu.M. Yarynych, Sai Praveen Daruvuri, S.B. Semenenko, O.I. Sydorhuk</i> The relationship of cholecalciferol and parathyroid hormone with metabolic disorders in patients with arterial hypertension	34
<i>O.O. Mazur, N.V. Pashkovska, O.H. Plaksvyvi, I.O. Tsaryk, I.V. Kalutskyi, N.M. Kaspruk, Ya.M. Teleki</i> Effectiveness of probiotic therapy in chronic purulent maxillary sinusitis in patients with type 1 diabetes mellitus	41
<i>Esin Kavuran, Canturk Çapik, Muhammad Ali Aydin</i> Roy Adaptation Model-based adjustment scale in patients with type 2 diabetes: a scale development study	48
<i>A.M. Urbanovych, A.P. Vereshchynska</i> Role of proadrenomedullin in the progression of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus	56

<i>Паньків В.І.</i> Ефективність застосування комбінації фіксованих доз метформіну й глімепіриду у хворих на цукровий діабет 2-го типу 63	<i>V.I. Pankiv</i> Effectiveness of metformin and glimepiride fixed-dose combination in patients with type 2 diabetes 63
<i>Коваль С.М., Резнік Л.А., Старченко Т.Г., Милославський Д.К.</i> Підвищення альбумін-креатинінового співвідношення сечі як один з найбільш ранніх маркерів ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу 68	<i>S.M. Koval, L.A. Rieznik, T.G. Starchenko, D.K. Miloslavsky</i> Increase in urine albumin-to-creatinine ratio as one of the earliest markers of renal damage in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus 68
<i>Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Світлик Г.В., Громнацька Н.М., Дроник І.С., Абрагамович Х.Я., Діденко О.З., Федечко М.Й., Дробінська Н.В.</i> Ризик виникнення ішемічної хвороби серця у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом 74	<i>N.V. Chmyr, R.Y. Dutka, H.V. Svitlyk, N.M. Hromnatska, I.S. Dronyk, K.J. Abrahamovych, O.Z. Didenko, M.Y. Fedechko, N.V. Drobinska</i> The risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome 74
<i>Ковальчук А.В., Зінч О.В., Кушнарєва Н.М., Ковальчук В.М., Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О.</i> Індикатор остеогенезу — потенційний маркер ризиків серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2-го типу 82	<i>A.V. Kovalchuk, O.V. Zynych, N.M. Kushnarova, V.M. Kovalchuk, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova</i> The indicator of osteogenesis is a potential marker of the risk of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus 82
<i>Москва Х.А., Кіхтяк О.П., Кіхтяк Т.А., Фармага М.Л., Лещук Я.Л., Лещук Є.С.</i> Вплив призначення метформіну та емпагліфлозину на мікробіоту кишечника в осіб із цукровим діабетом 2-го типу й гіпотиреозом 88	<i>K.A. Moskva, O.P. Kikhtyak, T.A. Kikhtyak, M.L. Farmaha, Y.L. Leshchuk, Y.S. Leshchuk</i> The influence of metformin and empagliflozin administration on gut microbiota in individuals with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism 88
<i>Куласць Н.М.</i> Асоціація поліморфізмів генів β_1 -, β_2 -адренорецепторів з ризиком розвитку серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу 93	<i>N.M. Kulaiets</i> Association of β_1 - and β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms with the risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus 93
<i>Геруш К.І., Пашковська Н.В., Українець О.З.</i> Помилки в діагностиці типів цукрового діабету: причини і шляхи запобігання (огляд літератури та результати власних досліджень) 103	<i>K.I. Gerush, N.V. Pashkovska, O.Z. Ukrainets</i> Errors in the diagnosis of types of diabetes mellitus: causes and prevention strategies (literature review and own research results) 103
<i>Роговий Ю.Є., Білоокій О.В., Ушенко О.Г., Білоокій В.В.</i> Принцип прямих і зворотних негативних зв'язків регуляції ендокринних функцій та можливості використання методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці вузлового зоба 112	<i>Yu.Ye. Rohovyi, O.V. Bilookyi, O.H. Ushenko, V.V. Bilookyi</i> The principle of direct and negative feedback regulation of endocrine functions and the possibility of using polarization biomedical optic methods in the diagnosis of nodular goiter 112
<i>Паєнок О.С., Процюк Р.Г., Паєнок А.В., Задорожна Б.В., Грицишин Б.Р., Ієнатович С.В.</i> Зв'язок функцій щитоподібної залози матері з плацентарною гемодинамікою під час вагітності 119	<i>O.S. Paienok, R.G. Protsiuk, A.V. Paienok, B.V. Zadorozhna, B.R. Hrytsyshyn, S.V. Ihnatovych</i> The association of maternal thyroid function with placental hemodynamics during pregnancy 119
<i>Регада М.С., Олекшій П.В., Регада-Фурдичко М.М., Регада С.М.</i> Профілактика іммобілізаційних стрес-індукованих процесів ліпопероксидації та порушень антиоксидантного захисту при розвитку експериментального пародонтиту 124	<i>M.S. Regeda, P.V. Olekshiy, M.M. Regeda-Furdychko, S.M. Reheda</i> Prevention of immobilization stress-induced lipid peroxidation processes and antioxidant protection disorders in the development of experimental periodontitis 124

A.A. Serhiyenko¹, T.V. Tsaryk², Y.I. Pavlovskiy¹, V.A. Serhiyenko¹¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Prytula Clinic, Lviv, Ukraine

Glycemic variability and diabetic cardiac autonomic neuropathy

Abstract. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is closely associated with an approximately five-fold increase in the risk of cardiovascular mortality in patients with diabetes mellitus (DM). Impaired autonomic function of the cardiovascular system in DM, which leads to the development of CAN, can be accompanied by coronary artery ischemia, heart rhythm disturbances, “silent” myocardial infarction, severe orthostatic hypotension, and sudden cardiac death syndrome. The article provides an analysis of literature data on the impact of glycemic variability (GV) on diabetic CAN development. This review analyzed the possible relationships between GV in people with diabetic CAN. In particular, the issues related to glycemic control and CAN, the link between GV and CAN in diabetes were analyzed. Unsatisfactory glycemic control and uncontrolled glycemic status are considered the main risk factors for chronic complications of DM, in particular CAN. An increase of GV is associated with a higher risk of chronic complications of DM, cardiovascular risk, all-cause mortality and morbidity. The clinical trial results demonstrated that time in range might be a promising metric for assessing glycemic control and prognosis of diabetic complications. This review is based on a search in PubMed and MEDLINE, Scopus, BIOSIS, EMBASE, Google Scholar and Springer Online Archives Collection. The following keywords were used: glycemic variability, cardiac autonomic neuropathy and diabetes mellitus. Research findings missed by the web search have been identified through a manual search of the bibliography of publications. CAN is one of the frequent long-term complications of DM, and reasonable control of GV may be necessary for its prevention. Determination of GV may have advantages for predicting future complications of DM in clinical trials and practice. The association of autonomic dysfunction and glucose levels, insulin resistance, and HbA1c variability suggest further research to reduce chronic complications development. Further investigation is needed to study the mechanisms of GV and evaluate them as therapeutic targets in the treatment of patients with T2DM.

Keywords: diabetes mellitus; cardiac autonomic neuropathy; glycemic variability

Introduction

Maintenance of homeostasis, adequate responses to stress, and features of spatial compartmentalization belong to the biological causes or hallmarks of health. Disturbance in at least one of these interlocked aspects is commonly pathogenic, causing a progressive or acute derailment of the system and the loss of numerous stigmata of health [1]. Circadian rhythm is one of the main regulators of physiological parameters [1, 2].

Circadian hormones synthesis, autonomic nervous system (ANS) regulation, and changes in heart rate (HR) and blood pressure (BP) parameters lead to variations in cardio-

vascular diseases (CVD) incidence within the 24-h period [3, 4]. Thus, investigations of the circadian rhythm, especially a link between cardiovascular rhythmicity and CVD development are of special interest [5]. Variability, in the broadest sense of the term, is of fundamental importance in all major control systems in the body. It is known that insulin action and glucose tolerance are connected with the circadian rhythm of hormones synthesis [6, 7]. A certain degree of glycemic variability (GV) is observed during physiological glucose tolerance [8]. However, GV increases in the state of diabetes mellitus (DM) and impaired blood glucose regulation [9, 10].

A significant consequence of DM known as cardiac autonomic neuropathy (CAN) is closely linked to around five-fold higher risk of cardiovascular mortality [11, 12]. According to the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy, CAN is defined as “impaired cardiovascular autonomic function in terms of DM after excluding other causes” [13]. The ANS damage that leads to the development of CAN may be accompanied by coronary artery ischemia, heart rhythm disorders, “silent” myocardial infarction, severe orthostatic hypotension, and sudden cardiac death syndrome [14–16].

In this review, we analyzed the literature on the possible relationships between glycemic control and CAN, the relationship between GV and CAN in DM.

Search strategy. This review is based on a search of PubMed and MEDLINE, Scopus, BIOSIS, EMBASE, Google Scholar and Springer Online Archives Collection were used to conduct a search of the literature. The following keywords were used: glycemic variability, cardiac autonomic neuropathy, and diabetes mellitus. Research findings missed by the web search have been identified through a manual search of the bibliography of publications.

Cardiac autonomic neuropathy and diabetes mellitus

In persons with type 1 DM (T1DM) and type 2 DM (T2DM), the prevalence of CAN varies from 1 to 90 and 20 to 73 %, respectively [17]. Research by A. Moțățianu et al. (2018) demonstrated that CAN is a more common complication of T1DM [18]. However, due to inconsistent diagnostic criteria and notable population differences, particularly in terms of CAN risk variables (such as age, gender, and DM duration among others), there is a broad variation in the prevalence of CAN [19, 20].

According to data obtained from cross-sectional or longitudinal studies, clinical predictors or correlates of CAN were age, glycemic control, diabetes duration, and the presence of other chronic complications of DM [16, 18, 21, 22]. A significant risk factor for CAN development is poor glycemic management [23, 24]. The correlation between glycemic control and CAN in T2DM patients were analyzed in research by C. Achmad et al. (2023) [25].

Therefore, early diagnosis of CAN is an extremely urgent problem of modern diabetology. D. Ewing et al. (1980) [26] suggested five tests to assess autonomic function. The Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group states that the time-domain HR response to deep breathing, the Valsalva maneuver, and postural change are the most commonly used tests for determining cardiac parasympathetic activity. The test with the highest specificity (80 %) is HR to deep breathing. Cardiovascular sympathetic function is evaluated by assessing Valsalva maneuver and the BP response to orthostatic change [20, 27]. The frequency domain analysis of the short-term ECG recordings is possible with specialized software. A second approach to CAN diagnosis can be based on heart rate variability (HRV) evaluation during 24-h Holter ECG monitoring and the application of statistical indicators in the time and frequency domain [28, 29]. CAN can also be detected using positron emission tomography with analogs of sympathetic neurotransmitters, single-photon emission computed tomography, the baroreceptor reflex, and heart rate turbulence [30].

Glycemic variability

Glycemic variability is established as glycemic excursions throughout the day, including low and high glucose levels [31, 32]. The evaluation of GV can be performed in different ways, namely long-term, intermediate-term and short-term. There is a need for future investigations of the possible differences between mean HbA1c and long-term GV in the contribution to the prognosis of a patient with DM [33, 34].

Glycemic variability can be evaluated using a wide range of various techniques. Although numerous indicators have been suggested, there still needs to be a defined gold-standard technique for assessing GV in clinical practice [35]. The following continuous glucose monitoring (CGM) indicators are specifically determined: low blood glucose index (LBGI), high blood glucose index (HBGI), average daily risk range, mean amplitude of glucose excursion (MAGE), mean of daily differences (MODD), continuous overall net glycemic action (CONGA), mean (average) standard deviation (SD), J index, coefficient of variation (CV) [36].

Many of these indices can now be accessed by downloading self-monitoring blood glucose (SMBG) data, making them accessible to patients and physicians. Other indices are quite difficult even when calculated using blood glucose monitoring technologies like CGM. Most research that looked at the correlation between various assessment methods showed that the most popular ones are tightly connected and with previously created measures used to measure HbA1c variability [9, 36].

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) showed the primary role of GV in microvascular complications development, namely intensive therapy reduces the manifestation of diabetic retinopathy (DR) and its further progression, as well as other T1DM complications. Identical results apply to other microvascular complications, namely nephropathic and neuropathic outcomes. The investigators concluded that only 11 % of the variation in the risk of DR could be due to higher HbA1c levels, so other factors are responsible for the remaining 89 % [9]. The negative impact of GV in developing diabetic micro- and macrovascular complications is proved in clinical trials [37]. It has been suggested that an unsatisfactory state of GV may have a more harmful effect than chronic hyperglycemia on the development of cardiac autonomic dysfunction in T2DM [38–40].

According to the International Consensus, the primary measurable outcomes of CGM are the mean glucose, time in range (TIR), glucose management indicator (GMI), GV, time above range (TAR) and time below range (TBR). For the interpretation of obtained data from CGM it should be at least 10 days of valid data from more than 14 days of recording [41]. For patients using CGM TIR was defined as the time in the target range of glycemia between 70 and 180 mg/dL with reducing TBR [42]. Additionally, numerous parameters of CGM can be used for GV assessment, namely SD, CV, MAGE, mean absolute glucose (MAG), MODD, J index, CONGA, LBGI, HBGI, an area under the curve hypoglycemia [43].

The development of chronic complications of DM is explained by the negative impact of glycemic peaks and nadirs (dysglycemia) as well as by chronic hyperglycemia. Chronic vascular complications development is caused by several pathophysiological mechanisms, which combine oxidative

stress (OS) activation and overproduction of advanced glycation end-products (AGEs) [9, 44]. Harmful effects of blood glucose fluctuations and chronic hyperglycemia have been reported. OS reinforces the cardiovascular adverse effects of GV, the atherogenic effects of postprandial glucose, insulin resistance and postprandial peaks of blood lipids [45]. The data from pathophysiological studies indicate that GV is a primary factor of vascular damage [44].

The exact mechanisms of cardiovascular autonomic dysfunction development are underinvestigated. The increase of protein glycosylation and gradual increase in the AGEs in the tissues is caused by chronic hyperglycemia. The connection of the AGEs with their receptors and chronic inflammation leads to tissue damage and autonomic dysfunction. Violation of autonomic control increases the myocardial inflammation, which leads to the development and progression of endothelial dysfunction and interstitial fibrosis [21, 46]. Increased GV lead to chronic inflammation and OS that can cause CAN development [22, 47, 48]. The following provisions can confirm this assumption: dysfunction of the ANS develops in prediabetes and early stages of DM, which can be accompanied by increased proinflammatory cytokines [21]. The results of *in vitro* studies indicate that the trigger effect of sharp fluctuations in blood glucose on the state of OS cause a reactive oxygen species excess in the mitochondrial electron transport chain [22].

In a descriptive review, R. Livingstone et al. (2020) evaluated the “GV hypothesis”, namely the evidence for the role of elevated GV, over and about mean glucose levels and hypoglycemia in the manifestation of chronic complications of T1DM [48]. However, most studies of T1DM in cultured cells and *ex vivo* vessels were small and/or cross-sectional. The authors concluded that there is insufficient substantial evidence to support this hypothesis in T1DM. However, the popularization of the use of CGM will confirm or deny this statement. At the same time, a study by M. Yapanis et al. (2022) showed that GV obtained by CGM is generally associated with complications of diabetes after adjustment for HbA1c [42]. However, only one retrospective study found an inverse relationship between baroreflex sensitivity (BRS) and HbA1c variability in patients with T2DM, without any relation to mean HbA1c [39].

Glucose variability and diabetic cardiac autonomic neuropathy

At the pre-diabetes stage, there is an increase in glucose level variability, which can be used as an additional parameter to assess glucose homeostasis [49]. The research results by I. Hirsch et al. (2019) [50] indicate that the treatment’s main goal should be controlling GV, as the sharp fluctuations in the blood glucose level are harmful. Therefore, future investigations are needed on the pathophysiological contribution of GV to increased cardiovascular risk and the development of autonomic cardiac dysfunction [51].

Currently, it is not known for certain whether GV is associated with CAN. Only in a few trials the impact of GV on the stage of CAN in persons with T2DM was studied [52]. J. Jun et al. (2015) investigated the impact of GV on CAN development. This study included 110 persons with T2DM who underwent a three-day CGM. Univariate analysis demonstrated

the increase in all parameters of HbA1c variability among CAN (+) persons. Multivariate analysis demonstrated the independent correlation of coefficient of variation of HbA1c (HbA1c-CV) with CAN, but no dependence for SD and MAGE was found. A significant association of SD of HbA1c (HbA1c-SD), log CV of HbA1c and adjusted SD of HbA1c with the CAN was found. An increased risk of CAN progression was seen in individuals with higher HbA1c-CV [53]. Thus, CGM results indicate that the development of CAN in individuals with poor control of T2DM is independently associated with CV and all variability parameters.

The correlation between glycemic control and CAN in T2DM patients were analyzed in research by C. Achmad et al. [25]. Multivariate analysis showed that mean HbA1c was significantly correlated with cardiovascular autonomic tests score even after adjustment for DM duration and treatment, age and gender [25]. However, it has been reported that improvement in glycemia alone does not indicate an improvement in cardiac autonomic function in T2DM. In particular, the Veterans Affairs Cooperative Study on T2DM was to analyze the effect of 24 months of intensive hypoglycemic therapy on the prevalence of peripheral or autonomic neuropathy. Obtained results demonstrated that 2 years of intensive therapy was accompanied by a slight improvement in neuropathy and apparent improvement in upper extremity touch sensation and cranial neuropathy [54].

A study of the relationship between GV and CAN was performed by W. Xu et al. (2016) included 90 patients with newly diagnosed T2DM who underwent CGM lasting from 48 to 72 hours, and the CV of glycemia, MAGE, and MODD were calculated. Obtained results demonstrated that 22.2 % of persons were diagnosed with CAN. In the CAN (+) group was found an increase in MAGE and a tendency to increase in GV. A significant relationship between MAGE and CAN was established by logistic regression analysis. The researchers concluded that MAGE is a significant predictor of CAN and GV is related to CAN development in newly diagnosed T2DM [55].

The possible relationship between ANS and GV in T2DM persons was investigated by S. Kalopita et al. (2014). After adjusting for HbA1c and disease duration, the inverse association between HRV and the standard deviation of mean glucose level was found. Most HRV indicators in the time domain were significantly correlated with the SDMG, but a stronger association for nocturnal HRV parameters was found. The authors concluded that in patients with T2DM, HRV is inversely associated with GV, which proves the connection between autonomic dysfunction and GV [56]. The research results on T2DM confirm that short-term GV is involved in microvascular complications pathogenesis [57]. It has been proven that there is bidirectional regulation between glucose metabolism and ANS activity [58].

The results of several studies indicate that one of the key risk factors for CAN development is GV. In particular, it was reported that violations in ANS balance, namely fluctuations in sympathetic activity after awakening, were positively correlated with GV in patients with T2DM [59].

Although the factors of CAN progression are known, the reversibility of ANS dysfunction remains open. J. Jun et al. (2019) investigated clinical factors associated with CAN re-

covery. In a retrospective longitudinal study, patients with T2DM and CAN without CVD's at baseline were observed for 2–3 years. Recovery was classified as partial and complete; for complete, the normalization from definite or severe CAN should be obtained. Among the 759 patients with CAN, 29.9 % were found to be recovered from CAN, and 1.2 % had fully recovered. Partial and complete recovery from CAN was observed in patients of younger age, with a shorter duration of DM, without the presence of micro/macroalbuminuria, and with a reduction of HbA1c and body weight. Among the associated factors, the highest importance belongs to younger age. In a multivariable model, younger age was the only significant factor for complete recovery of CAN [60]. F. Wei et al. (2016) conducted a study which involved 239 T2DM persons. The impact of GV on the progression of renal and endothelial dysfunction was investigated. SD and CV of serially measured fasting plasma glucose and HbA1c were used to calculate visit-to-visit GV. Kidney and endothelial function was assessed at the beginning and at the end of observation. It was demonstrated that an increase in visit-to-visit GV was found to reduce renal and endothelial dysfunction in T2DM persons independently. More sufficient data on the connection between GV and BRS must be provided [61]. D. Matsutani et al. (2018) conducted a multicenter prospective open-label clinical trial to determine the relationship between HbA1c-CV and BRS. The primary objective was to find the possible association between BRS and HbA1c-CV. Univariate analysis revealed an inverse relationship between CGM SD, CGM CV and MAGE with BRS. Additionally, the correlation of BRS with age, estimated glomerular filtration rate, HR, coefficient of variation of R-R intervals, and cardio-ankle index was found. After adjusting BRS for age, gender, dyslipidemia, HR, BP, mean glucose level, cardio-ankle index and estimated glomerular filtration rate, multiple regression analysis demonstrated the significant association of reduced BRS with MAGE and CGM CV. A reduction in BRS after two years of DM duration was also demonstrated independent of gender and age. The study's results indicate that in patients with T2DM, regardless of the glucose level, GV and HbA1c variability were inversely proportional to BRS independent of mean HbA1c. Considering the obtained results, the authors concluded that HbA1c variability is a marker of BRS reduction in T2DM, and BRS may predict cardiovascular events considering GV [39].

Detailed information on the relationship between CGM-derived GV scores and diabetes complications is presented in a review by M. Yapanis et al. (2022) in the PubMed and Embase databases. The relationship between GV and low TIR with chronic DM complications has been demonstrated. Notably, a higher TIR was associated with DR risk reduction, albuminuria, all-cause mortality, and CVD. An SD of blood glucose and MAGE was connected with peripheral neuropathy. Ergo, the evidence supports the connection between GV indicators and complications of diabetes mellitus [42]. The value of TIR in clinical practice is of growing interest. In a cross-sectional study, R. Dimova et al. (2020) studied the relationship features between some OS markers, heart autonomic function, GV, and indicators of the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) in healthy and persons with pre-diabetes. It has been proven

that in conditions of pre-diabetes, there is an increase in GV indices and a higher prevalence of cardiac autonomic dysfunction. At the same time, a reliable correlation between OS indicators and the autonomic heart tone was not found. HOMA-IR and TIR were prognostic variables for CAN. The parasympathetic and sympathetic activity were independently associated with J-index in patients with pre-diabetes and negatively correlated with mean glycemic level and GV indices. Thus, the autonomic function of the heart is reduced in pre-diabetes and is probably related to GV and HOMA-IR in the early stages of dysglycemia. In addition, it was suggested that the association of TIR with the development of complications in T2DM and pre-diabetes. The authors believe that exposure to GM can be only an additional risk factor for autonomic dysfunction, which cannot have a more harmful effect than chronic hyperglycemia [51]. At the same time, A. Breyton et al. (2021) rightly observed that the assessment of CGM GV parameters can provide more complete glucose control than standard postprandial monitoring [34]. C. Yang et al. (2020) believe that variability of HbA1c, especially HbA1c CV, may complement traditional baseline HbA1c measures to determine the risk of microvascular complications in T2DM. In persons with T2DM with relatively optimal baseline glycemic control, the significant role in microvascular outcomes belongs to HbA1c variability compared to persons with poor glycemic control [62]. Thus, a key component of dysglycemia in T2DM is GV, and parameters such as TIR, MAGE, and SD can be routinely used alongside traditional measures such as HbA1c, fasting and postprandial plasma glucose [34].

Time in range

American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2022 consensus considers TIR as the time in the target range of glycemia between 70 and 180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L) [63]. TIR can be used to assess glycemic control and reduced TIR correlate with a higher risk of microvascular complications [64]. TBR and TAR are also valuable indicators for evaluating treatment regimens. When using an ambulatory glucose profile to assess glycemic control, the target parallel to an HbA1c < 53 mmol/mol (< 7 %) for many is TIR > 70 %, with an additional value of TBR of less than 4 % and time at < 3.0 mmol/L (< 54 mg/dl) less than 1 % [63, 65]. R. Beck et al. (2019) demonstrated that in T1DM, CGM parameters, particularly mean glucose, and TIR, are moderately correlated with HbA1c. I. Hirsh et al. (2019) retrospectively analyzed the results of four randomized trials, including data from 530 adults with T1DM or T2DM treated with insulin. CGM data for more than two weeks and HbA1c parameters were studied. The results suggest that the indicators obtained by CGM are important and help to intensify diabetes therapy independently of HbA1c rapidly [35].

TIR, like HbA1c, has a similar relationship with diabetic microvascular complications [67]. A strong correlation between TIR and HbA1c was reported in the studies of R. Vigersky et al. (2019). This finding allows the transition to TIR as a better indicator for assessing individual patient's glycemic control, analyzing clinical studies results and predicting chronic complications development. The results of the data

analysis of 3262 patients with T2DM indicate a significant association between TIR and DR after controlling for gender, age, BMI, duration of DM, HbA1c, BP and lipid profile. The association remained significant even after further adjustment for GV metrics [68]. Thus, it was concluded that there is an association between TIR and DR in the state of T2DM [64].

Q. Guo et al. (2020) analyzed the relationship between TIR and CAN among 349 patients with T2DM, including 228 patients with CAN. Obtained results demonstrated that lower TIR was associated with a more severe CAN stage. Simultaneously, the increased TIR was accompanied by a decrease in the severity of CAN. Thus, it was concluded that there is an independent connection between CAN and TIR [69]. Thus, the assessment of CGM, first of all TIR is potentially a perspective outcome measure. Compared with HbA1c testing, TIR provides more sensitive and accurate results. For example, CGM assessment can record acute hypoglycemia or hyperglycemia at any time that cannot be obtained by HbA1c evaluation [68]. It has been established that the GV can assess physiological sources of variation in diabetic complications beyond glycemic control and be a useful clinical research tool [69]. The prospective descriptive study aimed to analyze factors associated with poor glycemic control showed that patients with TIR > 80 % have been shown to have better outcomes than patients with TIR < 80 %. In addition, frequent hypoglycemic conditions were not recorded in this category of patients [35].

A study of the association of TIR 70–180 mg/dL (3.9–10 mmol/L) with the development or progression of microalbuminuria and DR was conducted by R. Beck et al. (2019). The results indicated an association between a higher risk of microvascular complications and TIR and concluded that TIR should be considered an acceptable endpoint for clinical trials [66].

Conclusions

Continuous glucose monitoring undoubtedly plays a significant role in assessing the safety and effectiveness of T1DM treatment. Only limited evidence suggests that GV is also beneficial in patients with T2DM, particularly those requiring insulin therapy [70–73]. The 2022 ADA/EASD consensus states that routine glucose monitoring has limited additional clinical benefits for people with T2DM not using insulin but also adding burden and cost [72]. However, for some individuals, glucose monitoring, especially in combination with education, can provide insight into the impact of lifestyle modification and treatment on glucose levels and disease symptoms [63]. Results of trials demonstrated that TIR may be used as a promising metric in assessing glycemic control and the prognosis of diabetes complications development [74, 75].

CAN is one of the frequent long-term complications of DM, and reasonable control of GV may be necessary for its prevention. Determination of GV may have advantages for predicting future complications of DM in clinical trials and practice. The association of ANS dysfunction and glucose levels, insulin resistance, and HbA1c variability suggest further research to reduce chronic complications development. Further investigation is needed to study the mechanisms of GV and evaluate them as therapeutic targets in the treatment of patients with T2DM.

References

1. López-Otín C, Kroemer G. Hallmarks of Health. *Cell*. 2021 Jan 7;184(1):33–63. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.034.
2. Ayyar VS, Sukumaran S. Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2021 Jun;48(3):321–338. doi: 10.1007/s10928-021-09751-2.
3. Cherkas A, Eckl P, Gueraud F, Abrahamovych O, et al. *Helicobacter pylori* in sedentary men is linked to higher heart rate, sympathetic activity, and insulin resistance but not inflammation or oxidative stress. *Croat Med J*. 2016 Apr 23;57(2):141–149. doi: 10.3325/cmj.2016.57.141.
4. Crnko S, Du Pré BC, Sluijter JPG, Van Laake LW. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Jul;16(7):437–447. doi: 10.1038/s41569-019-0167-4.
5. Zhang T, Du X, Gu Y, et al. Analysis of Diurnal Variations in Heart Rate: Potential Applications for Chronobiology and Cardiovascular Medicine. *Front Physiol*. 2022 Mar 8;13:835198. doi: 10.3389/fphys.2022.835198.
6. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul*. 2022 Oct 20;56(4):284–294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
7. Hariri A, Mirian M, Zarrabi A, et al. The circadian rhythm: an influential soundtrack in the diabetes story. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 27;14:1156757. doi: 10.3389/fendo.2023.1156757.
8. Belli M, Bellia A, Sergi D, Barone L, Lauro D, Barillà F. Glucose variability: a new risk factor for cardiovascular disease. *Acta Diabetol*. 2023 Oct;60(10):1291–1299. doi: 10.1007/s00592-023-02097-w.
9. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J*. 2015 Aug;39(4):273–282. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.273.
10. Onalapo AY, Onalapo OJ. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 2018 Jul 15;9(7):99–114. doi: 10.4239/wjd.v9.i7.99.
11. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1578–1584. doi: 10.2337/dc10-0125.
12. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. The Role of Biofactors in Diabetic Microvascular Complications. *Curr Diabetes Rev*. 2022;18(4):e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
13. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639–653. doi: 10.1002/dmrr.1239.
14. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S4–S5. doi: 10.2337/dc17-S003.
15. Sudo SZ, Montagnoli TL, Rocha BS, Santos AD, de Sá MPL, Zapata-Sudo G. Diabetes-Induced Cardiac Autonomic Neuropathy: Impact on Heart Function and Prognosis. *Biomedicines*. 2022 Dec 15;10(12):3258. doi: 10.3390/biomedicines10123258.
16. Williams S, Raheim SA, Khan MI, et al. Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 and 2 Diabetes: Epidemiology, Pathophysio-

- logy, and Management. *Clin Ther.* 2022 Oct;44(10):1394-1416. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002.
17. Gad H, Elgassim E, Mohammed I, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with increased glycemic variability driven by hyperglycemia rather than hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Jun;200:110670. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110670.
18. Moțățăianu A, Maier S, Bajko Z, Voidazan S, Bălașa R, Stoian A. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetes patients. *BMC Neurol.* 2018 Aug 27;18(1):126. doi: 10.1186/s12883-018-1125-1.
19. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2018 Oct-Dec;14(4):251-256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.
20. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana J, ed. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues, Second Edition.* Switzerland: Springer Nature; 2023. 939-966. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_53.
21. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017 Oct 6;10:419-434. doi: 10.2147/DMSO.S129797.
22. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J.* 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
23. Balcioğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2015 Feb 15;6(1):80-91. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.80.
24. Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues LF Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J Diabetes.* 2021 Jun 15;12(6):855-867. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.855.
25. Achmad C, Lim NS, Pramudyo M, et al. Relation Between Glycemic Control and Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Jul;48(7):101135. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101135.
26. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med.* 1980 Feb;92(2 Pt 2):308-311. doi: 10.7326/0003-4819-92-2-308.
27. Serra C, Sestu A, Murru V, Greco G, Vacca M, Scuteri A. Diabetes Affects the Relationship between Heart Rate Variability and Arterial Stiffness in a Gender-Specific Manner. *J Clin Med.* 2022 Aug 23;11(17):4937. doi: 10.3390/jcm11174937.
28. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Segin VB, Serhiyenko LM. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus.* 2022 Feb 17;6:11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
29. Coppola A, Conte S, Pastore D, Chierighin F, Donadel G. Multifactorial Heart Rate Value Analysis: A Novel Approach for Diabetic Neuropathy Diagnosis. *Healthcare (Basel).* 2024 Jan 17;12(2):234. doi: 10.3390/healthcare12020234.
30. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2019 Jan;37(1):11-34. doi: 10.2337/cd18-0105.
31. Sakamoto M. Type 2 Diabetes and Glycemic Variability: Various Parameters in Clinical Practice. *J Clin Med Res.* 2018 Oct;10(10):737-742. doi: 10.14740/jocmr3556w.
32. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):221-230. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.
33. Meher M, Panda JK. Impact of glycemic control over cardiac autonomic neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 Oct 8;19(2):1339-1344. doi: 10.1007/s40200-020-00653-7.
34. Breyton AE, Lambert-Porcheron S, Laville M, Vinoy S, Nazare JA. CGMS and Glycemic Variability, Relevance in Clinical Research to Evaluate Interventions in T2D, a Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Sep 9;12:666008. doi: 10.3389/fendo.2021.666008.
35. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care.* 2015 Aug;38(8):1610-1614. doi: 10.2337/dc14-2898.
36. Umpierrez GE, Kovatchev BP. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci.* 2018 Dec;356(6):518-527. doi: 10.1016/j.amjms.2018.09.010.
37. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7839101. doi: 10.1155/2017/7839101.
38. Shimabukuro M, Tanaka A, Sata M, et al.; Collaborators on the Effect of Miglitol on Glucose Metabolism in Acute Coronary Syndrome (MACS) Study. α -glucosidase inhibitor miglitol attenuates glucose fluctuation, heart rate variability and sympathetic activity in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: a multicenter randomized controlled (MACS) study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Jul 6;16(1):86. doi: 10.1186/s12933-017-0571-1.
39. Matsutani D, Sakamoto M, Minato S, et al. Visit-to-visit HbA1c variability is inversely related to baroreflex sensitivity independently of HbA1c value in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Jul 10;17(1):100. doi: 10.1186/s12933-018-0743-7.
40. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
41. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, et al. Time in range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020 Mar 16;12:22. doi: 10.1186/s13098-020-00529-z.
42. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 May 17;107(6):e2221-e2236. doi: 10.1210/clinem/dgac034.
43. Leksic G, Baretić M, Gudelj L, et al. Glycemic Variability in Type 1 Diabetes Mellitus Pregnancies — Novel Parameters in Predicting Large-for-Gestational-Age Neonates: A Prospective Cohort Study. *Biomedicines.* 2022 Sep 2;10(9):2175. doi: 10.3390/biomedicines10092175.
44. Lee J, Yun JS, Ko SH. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2022 Jul 27;14(15):3086. doi: 10.3390/nu14153086.
45. Breder ISS, Sposito AC. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019 Jan;65(1):56-60. doi: 10.1590/1806-9282.65.1.56.
46. Thomas TP, Grisanti LA. The Dynamic Interplay Between Cardiac Inflammation and Fibrosis. *Front Physiol.* 2020 Sep 15;11:529075. doi: 10.3389/fphys.2020.529075.
47. Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res.* 2016 May 27;118(11):1808-1829. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306923.

48. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR. How tightly controlled do fluctuations in blood glucose levels need to be to reduce the risk of developing complications in people with type 1 diabetes? *Diabet Med*. 2020 Apr;37(4):513–521. doi: 10.1111/dme.13911.
49. Chakarova N, Dimova R, Grozeva G, Tankova T. Assessment of glucose variability in subjects with prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 May;151:56–64. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.038.
50. Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, Puhr S, Walker TC, Price DA. Associations between HbA_{1c} and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med*. 2019 Dec;36(12):1637–1642. doi: 10.1111/dme.14065.
51. Dimova R, Chakarova N, Grozeva G, Tankova T. Evaluation of the relationship between cardiac autonomic function and glucose variability and HOMA-IR in prediabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2020 May-Jun;17(5):1479164120958619. doi: 10.1177/1479164120958619.
52. Huang L, Pan Y, Zhou K, Liu H, Zhong S. Correlation Between Glycemic Variability and Diabetic Complications: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2023 Jul 21;16:3083–3094. doi: 10.2147/IJGM.S418520.
53. Jun JE, Jin SM, Baek J, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Jun 4;14:70. doi: 10.1186/s12933-015-0233-0.
54. Azad N, Emanuele NV, Abaira C, Henderson WG, Colwell J, et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications*. 1999 Sep-Dec;13(5–6):307–313. doi: 10.1016/s1056-8727(99)00062-8.
55. Xu W, Zhu Y, Yang X, et al. Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:263–268. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.078.
56. Kalopita S, Liatis S, Thomakos P, et al. Relationship between autonomic nervous system function and continuous interstitial glucose measurement in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2014;2014:835392. doi: 10.1155/2014/835392.
57. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013 May;62(5):1405–1408. doi: 10.2337/db12-1610.
58. Zhang X, Yang X, Sun B, Zhu C. Perspectives of glycemic variability in diabetic neuropathy: a comprehensive review. *Commun Biol*. 2021 Dec 7;4(1):1366. doi: 10.1038/s42003-021-02896-3.
59. Matsushita Y, Takata Y, Kawamura R, Takakado M, Hadata T, Osawa H. The fluctuation in sympathetic nerve activity around wake-up time was positively associated with not only morning but also daily glycemic variability in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Jun;152:1–8. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.029.
60. Jun JE, Lee SE, Choi MS, Park SW, Hwang YC, Kim JH. Clinical factors associated with the recovery of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Mar 11;18(1):29. doi: 10.1186/s12933-019-0830-4.
61. Wei F, Sun X, Zhao Y, Zhang H, Diao Y, Liu Z. Excessive visit-to-visit glycemic variability independently deteriorates the progression of endothelial and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Nephrol*. 2016 Jul 7;17(1):67. doi: 10.1186/s12882-016-0300-0.
62. Yang CY, Su PF, Hung JY, Ou HT, Kuo S. Comparative predictive ability of visit-to-visit HbA_{1c} variability measures for microvascular disease risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jul 6;19(1):105. doi: 10.1186/s12933-020-01082-9.
63. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
64. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2370–2376. doi: 10.2337/dc18-1131.
65. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S97–S112. doi: 10.2337/dc22-S007.
66. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA_{1c}. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 Jul;13(4):614–626. doi: 10.1177/1932296818822496.
67. Cherkas A, Abrahamovych O, Golota S, et al. The correlations of glycated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects. *Redox Biology*. 2015 Aug;5:301–307. doi: 10.1016/j.redox.2015.05.007.
68. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Feb;21(2):81–85. doi: 10.1089/dia.2018.0310.
69. Guo Q, Zang P, Xu S, et al. Time in Range, as a Novel Metric of Glycemic Control, Is Reversely Associated with Presence of Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Independent of HbA_{1c} in Chinese Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2020 Feb 6;2020:5817074. doi: 10.1155/2020/5817074.
70. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600.
71. Young LA, Buse JB, Weaver MA, et al.; Monitor Trial Group. Glucose Self-monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul 1;177(7):920–929. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1233.
72. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S83–S96. doi: 10.2337/dc22-S006.
73. Wu TE, Su YW, Chen HS. Mean HbA_{1c} and HbA_{1c} variability are associated with differing diabetes-related complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Oct;192:110069. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110069.
74. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 Jan;12(1):183–189. doi: 10.1177/1932296817719290.
75. Poonosamy J, Lopes P, Huret P, et al. Impact of Intensive Glycemic Treatment on Diabetes Complications — A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2023 Jun 22;15(7):1791. doi: 10.3390/pharmaceutics15071791.

Received 15.04.2024

Revised 10.06.2024

Accepted 14.06.2024 ■

Information about authors

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Taras Tsaryk, MD, Doctor of the Prytula Clinic, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0009-0009-7696-5531>

Yaroslav Pavlovskiy, MD, PhD, Assistant Professor of Surgery Department 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9574-5210>

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work "Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment" of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

Authors' contribution. Serhiyenko A.A. — idea of work and consultations when editing the article; Tsaryk T.V., Pavlovskiy Y.I., Serhiyenko V.A. — analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of the abstract.

Сергієнко О.О.¹, Царик Т.В.², Павловський Я.І.¹, Сергієнко В.О.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Prytula Clinic, м. Львів, Україна

Варіабельність глікемії та діабетична кардіальна автономна нейропатія

Резюме. Кардіальна автономна нейропатія (КАН) тісно пов'язана з приблизно п'ятикратним підвищенням ризику серцево-судинної смертності у хворих на цукровий діабет (ЦД). Ураження вегетативної функції при ЦД, що призводить до розвитку КАН, може супроводжуватися ішемією коронарних артерій, порушеннями серцевого ритму, «тихим» інфарктом міокарда, вираженою ортостатичною гіпотензією та синдромом раптової серцевої смерті. В огляді наведено аналіз літературних даних щодо впливу варіабельності глікемії (ВГ) на розвиток діабетичної КАН. Проаналізовано можливі взаємозв'язки між показниками ВГ в осіб із діабетичною КАН, зокрема питання щодо глікемічного контролю і КАН, зв'язок між ВГ і КАН при цукровому діабеті. Незадовільний глікемічний контроль та неконтрольований глікемічний статус вважаються основними чинниками ризику хронічних ускладнень ЦД, зокрема КАН. Збільшення ВГ асоціюється з вищим ризиком хронічних ускладнень ЦД, серцево-судинним ризиком, смертністю від усіх причин та захворюваністю. Результати клінічних випробувань продемонстрували, що час у діапазоні може бути перспективним

критерієм оцінки глікемічного контролю й прогнозування розвитку ускладнень діабету. Цей огляд базується на пошуку літератури в базах PubMed та MEDLINE, Scopus, BIOSIS, EMBASE, Google Scholar і Springer Online Archives Collection. Були використані такі ключові слова: варіабельність глікемії, кардіальна автономна нейропатія, цукровий діабет. Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук публікацій. КАН — одне із найчастіших віддалених ускладнень ЦД, і належний контроль глікемії необхідний для запобігання їм. Визначення варіабельності глікемії може мати переваги щодо прогнозування подальших ускладнень ЦД у клінічних дослідженнях і на практиці. Асоціація вегетативної дисфункції та рівня глюкози, резистентності до інсуліну й варіабельності HbA1c передбачає подальші дослідження для зменшення розвитку хронічних ускладнень. Необхідні подальші дослідження, щоб вивчити механізми ВГ і оцінити їх як терапевтичні мішені при лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет; кардіальна автономна нейропатія; варіабельність глікемії

Вітамін D як потенційний терапевтичний агент місцево-поширеного раку молочної залози (огляд літератури)

Резюме. Авторами опрацьовано, проаналізовано й підсумовано дані публікацій останніх десятиріч щодо впливу вітаміну D на результати лікування раку молочної залози, місця і ролі його активної форми і метаболітів на етапах канцерогенезу злоякісних новоутворень молочної залози, проявів *in vivo* та *in vitro* його «некласичних» ефектів, прогнозування можливого практичного застосування отриманих на молекулярно-клітинному рівні результатів. Вивчення потенційного впливу вітаміну D на ефективність системної терапії раку молочної залози посідає вагомий місце в сучасних дослідженнях. Зв'язок дефіциту вітаміну D і раку молочної залози — це поле широкої дискусії, яка триває щодо багатьох аспектів (ризик виникнення, фактори прогнозу, ефективність лікування, виживаність). У цьому літературному огляді, який включав дослідження, що різнилися за дизайном і вибіркою, нами була зроблена спроба систематизувати результати, які були отримані впродовж останніх років із цієї тематики, та оцінити їх потенційну імплементацію в клінічну практику. На особливу увагу заслуговують різноманітні за дизайном наукові роботи, присвячені виявленню потенційного предикторного впливу вихідного і кінцевого рівнів вітаміну D на успіхи неoad'ювантного лікування і посилення відповіді пухлини у пацієнок з місцево-поширеним раком молочної залози. Отримані систематизовані дані слугують вектором для розвитку подальших наукових досліджень серед пацієнок з раком молочної залози в Україні.

Ключові слова: вітамін D; рак молочної залози; неoad'ювантна терапія; канцерогенез; місцево-поширений рак молочної залози

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) — основна причина смерті від злоякісних захворювань серед жіночого населення у світі. За оцінками GLOBOCAN, з 2020 року РМЗ є провідною причиною захворюваності жінок у світі, випередивши при цьому рак легени, і становить 11,7 % від загальної кількості зареєстрованих випадків злоякісних новоутворень. Смертність від РМЗ становила 684 996 (6,9 %) випадків у 2020 році й посіла п'яте місце. Прогнозовано очікується пік захворюваності на РМЗ до 2040 року, що еквівалентно 28,4 млн випадків і на 47 % більше порівняно із 2020 роком, а найбільш вразливими когортами пацієнтів вважаються жителі країн з перехідним статусом економіки [1]. Незважаючи на сучасний міждисциплінарний та індивідуалізований підхід до лікування даної патології, успіхи в хірургічному й системному лікуванні, смертність від РМЗ залишається високою, що вимагає пошуку нових таргетів, які

можуть робити вагомий прямий або опосередкований внесок у розвиток і перебіг даного захворювання. Одним з таких факторів є вітамін D, дефіцит якого спостерігається в більшості населення планети, а його сироватковий і рецепторний статус широко досліджується і має прикладне значення в багатьох сферах медицини, у тому числі в онкології. Нараховується значна кількість досліджень, присвячених протекторному впливу вітаміну D стосовно раку молочної залози та інших злоякісних новоутворень, ризику розвитку, результатів лікування, зокрема збільшенню чутливості пухлин до системної терапії, виживаності й прогнозу [2–5].

Молекулярне обґрунтування ролі вітаміну D у канцерогенезі раку молочної залози

Вітамін D (BD) і його метаболіти відомі своїми класичними ефектами, що окреслюють регуляцію кісткового метаболізму. Однак саме «некласичні» ефек-

ти викликають ширший науковий інтерес і слугують полем постійних пошуків і клінічних досліджень. VD виконує роль одного з ключових антипроліферативних і проапоптозних агентів на етапах канцерогенезу, інгібує ангиогенез, метастазування, процес інвазії, а також стимулює диференціювання клітин [6–8]. Активна циркулююча форма вітаміну D, кальцитриол, інгібує проліферацію клітин шляхом підвищення експресії інгібіторів циклін-залежних кіназ (CDK) p21 і p27, інгібує мітогенну передачу сигналів факторами росту, такими як IGF1 і EGF, модулює внутрішньоклітинні кіназні шляхи (PI3K170). Індукцію апоптозу кальцитриол здійснює опосередковано через інгібування антиапоптозних генів, таких як BCL2, і стимуляцію проапоптозних, таких як BAX [9, 10]. Кальцитриол пригнічує експресію фактора росту ендотелію судин VEGF, тенасцину C, α 6- і β 4-інтегринів, індукує E-кадгеринякі, у свою чергу, регулюють процеси інвазії, ангиогенезу й метастазування [11, 12]. Було встановлено, що кальцитриол інгібує експресію циклооксигенази-2, що призводить до зниження рівня прозапальних простагландинів. Опубліковані дані були підтверджені *in vivo* та *in vitro*, було з'ясовано, що супресія синтезу простагландинів кальцитриолом призводить до зниження експресії ароматази [3, 13]. Є дані, що свідчать про інгібуючу дію VD стосовно рецепторів ER α та опосередковане потенційне підвищення чутливості пухлини до медикаментозної терапії [13, 14]. А. Krishnan і співавт. (2010) встановили *in vitro*, що одночасне застосування інгібіторів ароматази й кальцитриолу на клітинних лініях раку молочної залози (MCF-7) призводить до посилення пригнічення росту клітин. Було виявлено супресорну дію VD щодо процесу транскрипції в клітинах PM3, оточуючій жировій тканині й преадипоцитах, що призводить до зниження експресії ароматази [13].

На окрему увагу заслуговує місце вітаміну D у канцерогенезі тричі негативного раку молочної залози, який характеризується відсутністю експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів і обмеженою кількістю терапевтичних мішеней. Згідно з даними обсерваційних і проспективних досліджень, серед пацієнток з даним молекулярним підтипом спостерігається найбільше число осіб з недостатністю чи дефіцитом VD [15, 16]. Результати досліджень на клітинних лініях тричі негативних пухлин молочної залози вказали на наявність експресії на їх поверхні рецепторів до вітаміну D, а застосування кальцитриолу чи його аналогів може призводити до супресії процесу інвазії пухлини, призводячи до зниження метастатичного потенціалу [17–19]. Також при дослідженнях *in vivo* було виявлено, що вплив кальцитриолу на тричі негативні пухлини призводить до стимулювання експресії ER α , що дозволяє інтерпретувати такий ефект як дію потенційного агента, що індукує та посилює відповідь на антиестрогенну терапію [20].

Вищенаведені дані молекулярних досліджень підкреслюють важливість вітаміну D у пухлинних механізмах канцерогенезу, а отже, небезпідставно дозволяють вважати його сироватковий статус прогностичним фактором перебігу захворювання і результатів лікування.

Місце вітаміну D в неоад'ювантній терапії місцево-поширеного раку молочної залози

Неоад'ювантна терапія раку молочної залози сьогодні — це не лише лікування місцево-поширеного раку молочної залози, але й стандарт передопераційної системної терапії більшості випадків тричі негативного і HER2/neu-позитивного молекулярних підтипів PM3. Досягнення повної патоморфологічної відповіді пухлини (pCR) є основним предиктором її успішного проведення і поліпшення віддалених результатів [21, 22]. Це створює поле наукової дискусії, що вимагає розширення факторів, які впливають на потенційне досягнення pCR. З огляду на вищеописані молекулярні механізми впливу вітаміну D на канцерогенез раку молочної залози цілком справедливою є гіпотеза про ймовірне прогностичне значення кальцитриолу і його рецепторів щодо патоморфозу пухлини.

У своєму ретроспективному дослідженні Е. Tokunaga та співавт. (2022) дослідили вплив рівня 25(OH)D на досягнення повної патоморфологічної відповіді пухлини серед 250 жінок із PM3 I–III стадій. Усім пацієнткам було виміряно рівень 25(OH)D до початку хіміотерапевтичного лікування й оцінено основні клініко-патологічні показники жінок. Після статистичного опрацювання даних було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D і віком ($p=0,0016$), а статистично вищий рівень 25(OH)D спостерігався в жінок у постменопаузі порівняно із пери- та менопаузою ($p=0,0020$). Статистично значимих зв'язків між рівнем сироваткового 25(OH)D і клінічною стадією, експресією ER і PgR, статусом HER2/neu, молекулярними підтипами пухлини та pCR не було виявлено. При проведенні однофакторного аналізу було встановлено, що низький рівень сироваткового 25(OH)D був пов'язаний з коротшим часом до виникнення віддалених метастазів ($p=0,0165$), а pCR був пов'язаний з його довшим інтервалом ($p=0,037$). Багатофакторний аналіз, який включав ці фактори, показав, що більш висока клінічна стадія (IIIС) і низький рівень 25(OH)D у сироватці крові були незалежними гіршими прогностичними факторами щодо часу настання віддаленого рецидиву ($p=0,0445$ і $p=0,023$) [22].

А. Chiba та співавт. (2018) провели ретроспективне когортне дослідження серед 144 жінок, які отримували лікування I–III стадій PM3 з University of Iowa (університету Айова) Holden Comprehensive Cancer Center (67 пацієнток) і Institut Régional du Cancer in Montpellier, Франція (77 пацієнток). При статистичному аналізі не було виявлено відмінності між двома групами пацієнток щодо віку, клінічної стадії, молекулярного підтипу пухлини і частоти pCR. Спостерігався порівняно нижчий рівень сироваткового вітаміну D у жінок Франції порівняно з когортою Айови (середнє значення 21,5 проти 27,5 нг/мл, $p < 0,01$). При проведенні багатофакторного аналізу було виявлено, що дефіцит вітаміну D збільшує шанси пацієнток не досягти pCR у 2,68 раза (95% довірчий інтервал (CI) 1,12–6,41; $p = 0,03$) після коригування впливу когорти, клінічної стадії та молекулярного підтипу пухлини. Ця змінна залишалася значущою при дефіциті вітаміну D, визначеному як < 30 нг/мл [23].

Опубліковане через рік дослідження на розширеній когорті хворих під керівництвом М. Viala та співавт. (2018) у вищезгаданих лікувально-наукових центрах було співзвучним з попереднім та окреслило визначальну роль дефіциту вітаміну D у перебігу місцево-поширеного раку молочної залози та вплив на результати його лікування. Це було ретроспективне обсерваційне дослідження за участю 327 пацієток із II–III стадіями РМЗ, які проходили неоад’ювантне хіміотерапевтичне лікування з використанням антрациклінів і/або таксанів з додаванням анти-HER2/neu-терапії при HER2neu-позитивних пухлинах. Усім пацієткам було виміряно рівень вітаміну D до початку системного лікування. Жінок було дихотомічно розділено на дві групи з рівнем вітаміну D, що визначався як недостатній і достатній, $BD < 20$ нг/мл (136 пацієток) і ≥ 20 нг/мл (191 пацієтка) відповідно. При побудові моделі логістичної регресії було виявлено статистично значимий зв’язок між рівнем вітаміну D і патоморфологічно повною відповіддю пухлини, $p = 0,04$. Дефіцит вітаміну D був пов’язаний з імовірністю недосягнення rCR (73,5 % проти 26,5 % rCR у групі низького рівня вітаміну D). При цьому серед пацієток з достатнім рівнем BD досягнення rCR спостерігалось у 37,2 % випадків [24].

Клінічне дослідження NEOZOTAC (А. Charehbili та співавт.) окреслило важливість питання вимірювання рівня вітаміну D до і після неоад’ювантного лікування раку молочної залози, а також вказало на необхідність запобігання його зниженню та потребу терапевтичного корегування. Це було рандомізоване клінічне дослідження, що включало 250 пацієток з неметастатичним раком молочної залози, які отримували передопераційне системне лікування у 26 лікувальних закладах Нідерландів у період 2010–2012 рр. У дослідження було залучено пацієток, які отримували лише курси неоад’ювантної поліхіміотерапії (НПХТ), а також була група пацієток, лікування яких включало курси системної терапії та золедронові кислоти. Пацієтки другої групи згідно з протоколом дослідження отримували вітамін D у кількості 400 МО і кальцій у дозуванні 500 мг. Вихідний рівень вітаміну D було отримано в 169 пацієток, а рівень після закінчення курсів НПХТ — у 91 пацієтки. Медіанні значення вихідного й кінцевого рівнів вітаміну D становили 58,0 нмоль/л ($\pm 27,5$) і 51,0 нмоль/л ($\pm 28,4$) відповідно. У пацієток, які отримували лише НПХТ, було встановлено медіанне значення зниження рівня вітаміну D, що становило 16 нмоль/л ($p = 0,003$). У жінок, які додатково отримували вітамін D і кальцій, статистично значимого зниження рівня BD не було виявлено. При проведенні багатofакторного аналізу статистично значимого впливу вихідного рівня вітаміну D на частоту патоморфологічно повних регресій ($p = 0,92$; OR = 1,00; 95% CI 0,97–1,03 для rCR) або часткових регресій пухлин ($p = 0,66$; OR = 1,00; 95% CI 0,97–1,02) не було виявлено [25].

Ще одне клінічне дослідження I-SPY (Clark A. та співавт., 2014) оцінювало роль ініціального рівня вітаміну D перед початком курсів хіміотерапії серед 82 пацієток з HER2/neu-негативними пухлинами. Первинною кінцевою точкою дослідження був об’єм

Таблиця 1. Вплив вітаміну D на результати неоад’ювантної терапії місцево-поширеного раку молочної залози

Дослідження	Об’єм вибірки	Рівень 25(OH)D	Клінічна стадія	Статус менопаузи	Неоад’ювантне лікування	Результати
Токиада та співавт. (2022) [22]	250	Медіана 10,7 нг/мл (3,0–26,6 нг/мл)	I–III	Пери-/пост-менопауза	НПХТ і/або таргетна анти-HER2/neu-терапія	Статистично значимих зв’язків між рівнем сироваткового 25(OH)D і клінічною стадією, експресією ER і PgR, статусом HER2, молекулярними підтипами пухлини і rCR не було виявлено. Низький рівень сироваткового 25(OH)D ($p = 0,0165$) був пов’язаний з коротшим часом до настання віддаленого рецидиву
Chiba A. та співавт. (2018) [23]	144	Медіана 23 нг/мл (1,7–54 нг/мл)	I–III	Пери-/пост-менопауза	НПХТ і/або таргетна анти-HER2/neu-терапія*	Статистично значимих зв’язків між рівнем сироваткового 25(OH)D і клінічною стадією, експресією ER і PgR, статусом HER2, молекулярними підтипами пухлини та rCR між двома когортами не було виявлено. Рівень вітаміну D < 30 нг/мл збільшує шанси жінки не досягти rCR у 2,68 раза (95% CI 1,12–6,41; $p = 0,03$)
Charehbili A. та співавт. (2015) [25]	250	Вихідний рівень: медіана 58,0 нмоль/л ($\pm 27,5$); кінцевий рівень: медіана 51,0 нмоль/л ($\pm 28,4$)	I–III	Пери-/пост-менопауза	1. НПХТ 2. НПХТ + золедронові кислота + вітамін D (400 МО) + кальцій 500 мг	Статистично значимого зв’язку між рівнем вихідного 25(OH)D і rCR не було виявлено. Медіанне значення зниження рівня вітаміну D протягом курсів НПХТ становило 16 нмоль/л ($p = 0,003$)
Clark A. та співавт. (2014) [26]	82 (пацієтки із HER2/neu-негативними пухлинами)	Середній і медіанний рівні BD становили 22,1 нг/мл (SD 11,9) і 23,4 нг/мл відповідно	II–III	Пери-/пост-менопауза	НПХТ	Статистично значимого зв’язку між рівнем вихідного 25(OH)D і rCR/RCB не було виявлено. Було виявлено статистично значимий зв’язок між рівнем вітаміну D і K167 (OR = 0,95; 95% CI 0,91–0,99; $p = 0,017$); на кожну одиницю (нг/мл) підвищення рівня вітаміну D імовірність збільшення проліферації пухлини становила 5 %
Viala M. та співавт. (2018) [24]	327	Не описано	II–III	Пери-/пост-менопауза	НПХТ та/або таргетна анти-HER2/neu-терапія	Виявлено статистично значимий зв’язок між вітаміном D і патоморфологічно повною відповіддю пухлини; $p = 0,04$. Дефіцит вітаміну D був пов’язаний з імовірністю відсутності rCR (73,5 % недосягнення rCR проти 26,5 % rCR у групі низького рівня вітаміну D)

Примітки: RCB — часткова патоморфологічна відповідь пухлини; * — усі пацієтки когорти штату Айова отримували таксан-вмісні режими хіміотерапії.

резидуальної пухлини, а вторинними — рівень експресії Ki67, ступінь диференціації пухлини, білок-регулятор апоптозу Bcl2. При проведенні багатофакторного аналізу статистично значимого зв'язку між недостатнім рівнем вітаміну D і патоморфологічною відповіддю пухлини на передопераційне лікування не було виявлено (OR = 0,75; 95% CI 0,14–2,19). При проведенні аналізу щодо зв'язку рівня вітаміну D і біомаркерів пухлини було виявлено статистично значиму кореляцію між VD та Ki67 (OR = 0,95; 95% CI 0,91–0,99; $p = 0,017$); на кожну одиницю (нг/мл) підвищення рівня вітаміну D імовірність збільшення показника маркера проліферації пухлини становила 5 %, що може слугувати підставою для формулювання гіпотези про ймовірну супресію проліферації вітаміном D у пацієток з достатнім його рівнем [26, 27].

Результати вищеописаних досліджень систематизовані в табл. 1.

Висновки

Вивчення потенційного впливу вітаміну D на ефективність системної терапії раку молочної залози посідає вагомe місце в сучасних дослідженнях. Зв'язок дефіциту вітаміну D і раку молочної залози — це поле широкої дискусії, яка триває щодо багатьох аспектів (ризик виникнення, фактори прогнозу, ефективність лікування, виживаність). У цьому літературному огляді, який включав дослідження, різні за дизайном і вибіркою, нами була зроблена спроба систематизувати результати, які були отримані впродовж останніх років з цієї тематики, й оцінити їх потенційну імплементацію в клінічну практику. Безумовно, ми спостерігаємо неоднорідність результатів вищенаведених досліджень, однак це пояснюється низкою обмежень, що були виявлені й описані в дослідженнях. Основними характеристиками таких досліджень, що можуть ставити під сумнів інтерпретацію результатів, є період і кратність забору крові, сезонний вплив інсоляції та характер харчування, можливість неврахування інших позаклінічних факторів (вік, менструальна функція, наявність/відсутність вагітностей, фізична активність, куріння, вживання алкоголю, вітамінних добавок, оральних контрацептивів), етнічна й расова приналежність пацієток, статистична некоректність порівнянь вибірок, вибір групи контролю, дизайн дослідження, тривалість спостереження.

У деяких роботах були висвітлені результати щодо впливу вітаміну D на результати неoad'ювантного системного лікування лише окремих молекулярних підтипів раку молочної залози, що унеможлиблює їх інтерпретацію серед загальної когорти пацієнтів. Таким клінічним дослідженням є NEOZOTAC, у яке були включені лише пацієнти з HER2/неу-негативним раком молочної залози. Крім того, критерії оцінки pCR відрізнялися в різних дослідженнях, що також може впливати на виникнення невідповідності.

Незважаючи на певні дискусабельні результати наукових робіт, у більшості з них все ж підкреслюється, що пацієтки з РМЗ мають нижчий вихідний рівень вітаміну D порівняно зі здоровими особами [10], а найнижчі рівні вітаміну D спостерігаються при тричі негатив-

них пухлинах, що дозволяє розцінювати цю когорту як найбільш вразливу і розробити ймовірний підхід щодо ініціального вимірювання і корекції статусу вітаміну D у даної групи жінок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Федосенко М.В. — концепція та дизайн, написання тексту, аналіз літератури; Зотов О.С. — концепція, написання тексту, редагування; Верещако Р.І. — концепція, редагування.

Список літератури

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Haq A, Sofi N. *Vitamin D and breast cancer: Indian perspective. Clin Nutr Exp.* 2017;12:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2016.12.00>.
3. Thabet RH, Goma AA, Matalqah LM, Shalaby EM. *Vitamin D: an essential adjuvant therapeutic agent in breast cancer. J Int Med Res.* 2022 Jul;50(7):3000605221113800. doi: 10.1177/03000605221113800.
4. Benarba B., Gouri A. *Role of vitamin D in breast cancer prevention and therapy: Recent findings. J Med.* 2020;21:46–50. doi: 10.3329/jom.v21i1.44099.
5. Ismail A, El-Awady R, Mohamed G, Hussein M, Ramadan SS. *Prognostic Significance of Serum Vitamin D Levels in Egyptian Females with Breast Cancer. Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Feb 26;19(2):571–576. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.2.571.
6. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. *The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat Rev Cancer.* 2014 May;14(5):342–57. doi: 10.1038/nrc3691.
7. Bikle DD. *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol.* 2014 Mar 20;21(3):319–29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Epub 2014 Feb 13.
8. Welsh J. *Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1721S–4S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1721S.
9. Flores O, Wang Z, Knudsen KE, Burnstein KL. *Nuclear targeting of cyclin-dependent kinase 2 reveals essential roles of cyclin-dependent kinase 2 localization and cyclin E in vitamin D-mediated growth inhibition. Endocrinology.* 2010 Mar;151(3):896–908. doi: 10.1210/en.2009-1116.
10. Boyle BJ, Zhao XY, Cohen P, Feldman D. *Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates 1 alpha,25-dihydroxyvitamin d(3) growth inhibition in the LNCaP prostate cancer cell line through p21/WAF1. J Urol.* 2001 Apr;165(4):1319–24.
11. González-Sancho JM, Alvarez-Dolado M, Muñoz A. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tenascin-C expression in mammary epithelial cells. FEBS Lett.* 1998 Apr 17;426(2):225–8. doi: 10.1016/s0014-5793(98)00348-2.
12. Fukuda R, Kelly B, Semenza GL. *Vascular endothelial growth factor gene expression in colon cancer cells exposed to prostaglandin E2 is mediated by hypoxia-inducible factor 1. Cancer Res.* 2003 May 1;63(9):2330–4.
13. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. *Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. J Ste-*

roid *Biochem Mol Biol*. 2010 Jul;121(1-2):343-8. doi: 10.1016/j.jsmb.2010.02.009. Epub 2010 Feb 13.

14. Negri M, Gentile A, de Angelis C, Montò T, Patalano R, Colao A, Pivonello R, Pivonello C. Vitamin D-Induced Molecular Mechanisms to Potentiate Cancer Therapy and to Reverse Drug-Resistance in Cancer Cells. *Nutrients*. 2020 Jun 17;12(6):1798. doi: 10.3390/nu12061798.

15. Rainville C, Khan Y, Tisman G. Triple negative breast cancer patients presenting with low serum vitamin D levels: a case series. *Cases J*. 2009 Jul 21;2:8390. doi: 10.4076/1757-1626-2-8390.

16. de Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC, Machado M, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Nov;174:284-289. doi: 10.1016/j.jsmb.2017.10.009.

17. Thakkar A, Wang B, Picon-Ruiz M, Buchwald P, Ince TA. Vitamin D and androgen receptor-targeted therapy for triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 May;157(1):77-90. doi: 10.1007/s10549-016-3807-y. Epub 2016 Apr 27.

18. Chiang KC, Yeh TS, Chen SC, Pang JH, Yeh CN, Hsu JT, Chen LW, et al. The Vitamin D Analog, MART-10, Attenuates Triple Negative Breast Cancer Cells Metastatic Potential. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 21;17(4):606. doi: 10.3390/ijms17040606.

19. LaPorta E, Welsh J. Modeling vitamin D actions in triple negative/basal-like breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:65-73. doi: 10.1016/j.jsmb.2013.10.022.

20. Santos-Martinez N, Diaz L, Ordaz-Rosado D et al. Calcitriol restores antiestrogen responsiveness in estrogen receptor negative breast cancer cells: A potential new therapeutic approach. *BMC Cancer*. 2014;14:230. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-230>.

21. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

22. Tokunaga E, Masuda T, Ijichi H, Tajiri W, Koga C, Koi Y, Nakamura Y, et al. Impact of serum vitamin D on the response and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2022 Jan;29(1):156-163. doi: 10.1007/s12282-021-01292-3.

23. Chiba A, Raman R, Thomas A, Lamy PJ, Viala M, Poudroux S, Mott SL, et al. Serum Vitamin D Levels Affect Pathologic Complete Response in Patients Undergoing Neoadjuvant Systemic Therapy for Operable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Apr;18(2):144-149. doi: 10.1016/j.clbc.2017.12.001.

24. Viala M, Chiba A, Thezenas S, Delmond L, Lamy PJ, Mott SL, Schroeder MC, Thomas A, Jacot W. Impact of vitamin D on pathological complete response and survival following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2018 Jul 30;18(1):770. doi: 10.1186/s12885-018-4686-x.

25. Charehbil A, Hamdy NA, Smit VT, Kessels L, van Bochove A, van Laarhoven HW, Putter H, et al.; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Vitamin D (25-OH D3) status and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer: Data from the NEOZOTAC trial (BOOG 10-01). *Breast*. 2016 Feb;25:69-74. doi: 10.1016/j.breast.2015.10.005.

26. Clark AS, Chen J, Kapoor S, Friedman C, Mies C, Esserman L, DeMichele A; I-SPY1 Investigators. Pretreatment vitamin D level and response to neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer on the I-SPY trial (CALGB 150007/150015/ACRIN6657). *Cancer Med*. 2014 Jun;3(3):693-701. doi: 10.1002/cam4.235.

27. Kimsa-Furdzik M, Bednarek A, Hibner G, Czajka-Francuz P, Cisoń-Jurek S, Karawasięcka D, Szymczak B, et al. Vitamin D and Its Metabolites Status before and during Chemotherapy in Caucasian Breast Cancer Patients. *Metabolites*. 2023 Sep 6;13(9):996. doi: 10.3390/metabo13090996.

Отримано/Received 28.03.2024

Рецензовано/Revised 23.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.06.2024 ■

Information about authors

Mariia Fedosenko, Assistant, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mariiapavlushenko@ukr.net; phone: +380 (66) 957-59-19; <https://orcid.org/000-0002-9706-5905>

Oleksii Zotov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: doctorzotov70@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0730-9575>

Roman Vereshchako, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: romver@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5706-6823>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. M. Fedosenko — concept and design, text writing, literature analysis; O. Zotov — concept, writing, editing; R. Vereshchako — concept, editing.

M.V. Fedosenko, O.S. Zotov, R.I. Vereshchako
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Vitamin D as a potential therapeutic agent for locally advanced breast cancer (literature review)

Abstract. The authors have studied, analyzed, and summarized the data from publications of recent decades regarding the effect of vitamin D on the outcomes of breast cancer treatment, the place and role of its active form and metabolites at the stages of carcinogenesis, *in vivo* and *in vitro* manifestations of its “non-classical” effects, prediction of the possible practical application of the results obtained at the molecular-cellular level. Studying the potential influence of vitamin D on the effectiveness of systemic therapy for breast cancer occupies an important place in modern research. The connection between vitamin D deficiency and breast cancer is a field of extensive debate that continues on many aspects (risk factors, predictors, treatment effectiveness, survival).

In this literature review, which included studies different in design and sampling, we attempted to systematize the results obtained in recent years on this topic and to evaluate their potential implementation in clinical practice. Particularly noteworthy are scientific works of various designs devoted to identifying the potential predictive influence of initial and final vitamin D levels on the success of neoadjuvant treatment and enhancement of tumor response in patients with locally advanced breast cancer. The systematized data obtained serve as a vector for further scientific research among patients with breast cancer in Ukraine.

Keywords: vitamin D; breast cancer; neoadjuvant therapy; carcinogenesis; locally advanced breast cancer

Mia Holley¹, Salman Razvi², Mohammed Saif Farooq¹, Rosie Dew¹, Ian Maxwell¹, Scott Wilkes¹

¹ School of Medicine, Faculty of Health Sciences and Wellbeing, University of Sunderland, Sunderland, UK

² Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle-Upon-Tyne, UK

Стан серцево-судинної та кісткової систем у людей похилого віку із субклінічним гіпотиреозом, які отримували лікування левотироксином: систематичний огляд і метааналіз

Резюме. Актуальність. Дисфункція щитоподібної залози є поширеною в людей похилого віку, причому більший ризик її виникнення спостерігається в жінок. Докази свідчать про те, що рівень тиреотропного гормону (ТТГ) з віком природно підвищується. Однак через те, що протягом усього життя дорослої людини для оцінки рівня ТТГ у сироватці крові застосовуються єдині референтні діапазони, людям похилого віку часто встановлюють діагноз субклінічного гіпотиреозу (СГ), а деяким особам призначають лікування левотироксином (LT4). Залишається нез'ясованим питання, чи асоціюється лікування LT4 у літніх людей із СГ з несприятливим впливом на стан серцево-судинної та кісткової систем. **Матеріали та методи.** З метою узагальнення даних попередніх досліджень, у яких оцінювали стан серцево-судинної системи та здоров'я кісток у людей похилого віку з СГ, порівнюючи групи, які отримували й не отримували лікування LT4, були проведені систематичний огляд і метааналіз. У базах даних PubMed, Embase, Cochrane Library, MEDLINE і Web of Science проводився пошук статей, розміщених до 13 березня 2023 року, і були відібрані дослідження, які оцінювали стан серцево-судинної системи і здоров'я кісток у людей, старших за 50 років, із СГ. **Результати.** Було знайдено шість статей, у яких загалом було залучено 3853 учасників, у кожній — від 185 до 1642 учасників, із часткою жінок від 45 до 80 %. З причини нестачі даних було проаналізовано лише інформацію стосовно осіб, старших за 65 років. Крім того, було знайдено дослідження за участі 12 212 осіб віком від 18 років; однак для включення в систематичний огляд розглядалися лише дані, що стосуються пацієнтів віком 65 років і старших. Із цих 7 досліджень у 4 оцінювали вплив на стан серцево-судинної системи, в одному оцінювали вплив на стан здоров'я кісток, а у 2 дослідженнях оцінювали вплив на обидві системи. Метааналіз серцево-судинних наслідків виявив об'єднане співвідношення ризиків 0,89 (95% ДІ 0,71–1,12), що вказує на відсутність вірогідної різниці щодо серцево-судинного ризику серед людей похилого віку з СГ, які отримували лікування LT4, порівняно з тими, хто не отримував LT4. Через перехрещення даних деяких досліджень метааналіз даних щодо впливу на стан здоров'я кісток був неможливий. **Висновки.** Даний систематичний огляд і метааналіз не виявили вірогідної асоціації між використанням LT4 і порушенням стану серцево-судинної системи та здоров'я кісток у осіб, старших за 65 років, які страждають від СГ.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз; захворювання щитоподібної залози; левотироксин; серцево-судинний; здоров'я кісток

Вступ

Серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті в усьому світі: ішемічна хвороба серця й інсульт у 2019 році спричинили 8,9 і 6,1 млн смертей відповідно [1]. Населення Сполученого Королівства (Великої Британії) зростає, і в 2018 році було передбачено, що до 2043 року кількість осіб, старших за 85 років, майже подвоїться і досягне 3 млн [2]. Щороку 160 000 смертей у Великій Британії пов'язані із серцево-судинними подіями, що становить приблизно 23,9 % усіх смертей [3]. У декількох дослідженнях не виявлено асоціації між субклінічним гіпотиреозом (СГ) та ішемічною хворобою серця, цереброваскулярними

захворюваннями й захворюваннями периферичних артерій у популяції осіб літнього віку [4–8]. Навпаки, виявлено асоціацію між субклінічним гіпертиреозом і серцево-судинним ризиком [9, 10]. Крім того, у кількох дослідженнях вивчали асоціацію між СГ і здоров'ям кісток у популяції людей похилого віку й отримали суперечливі результати [11–13].

Гормони щитоподібної залози відповідають за метаболізм у всіх тканинах, включно із серцем, печінкою, мозком, м'язами й кістками, а дисбаланс гормонів щитоподібної залози може призвести до метаболічної дисфункції [14]. Загальна поширеність гіпотиреозу становить приблизно 5–10 % у загальній популяції у Великій

Британії. Гіпотиреоз діагностується, коли людина має підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) [15]. СГ означає, що рівні ТТГ перевищують прийнятний контрольний діапазон, тоді як рівні вільного тироксину залишаються в загальноприйнятих межах [14].

Приблизно 3,5 % населення Великої Британії призначають замісну терапію гормонами щитоподібної залози, і кількість виписаних рецептів на левотироксин (LT4) щорічно зростає [16, 17]. Метою призначення LT4 є нормалізація рівня ТТГ і зменшення симптомів, пов'язаних з гіпотиреозом. Оскільки гіпотиреоз є хронічним необоротним станом, пацієнти, яким призначають LT4, зазвичай потребують тривалого лікування.

Дослідження National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [18] і Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS) [19] виявили, що рівень ТТГ у сироватці крові підвищується з віком. За даними дослідження TEARS, для осіб віком 90 років і старших нормальний діапазон сироваткового ТТГ може становити 0,4–5,9 мОд/л, а не 0,4–4,0 мОд/л, який зараз використовується для всіх вікових груп у Великій Британії [20]. National Institute for Health and Care Excellence визнав, що для людей літнього віку типовим є рівень ТТГ від 4,0 до 7,0 мОд/л [21]. Огляд перехресних досліджень показав, що майже половина учасників, яким призначено LT4, отримують або надмірне, або недостатнє лікування [22]. Як недостатнє, так і надмірне лікування гормонами щитоподібної залози може асоціюватися з побічними ефектами, особливо в людей похилого віку з вищим ризиком токсичності гормонів щитоподібної залози [23].

Цей систематичний огляд і метааналіз мали на меті об'єднати сучасні дані щодо стану серцево-судинної системи та здоров'я кісток в осіб віком понад 50 років з СГ, щоб оцінити, чи він погіршується при призначенні LT4 у цій віковій категорії. Зокрема, у даному огляді порівнювалися результати осіб, які отримували й не отримували лікування LT4. Цей огляд зареєстровано в PROSPERO, міжнародній базі даних проспективно зареєстрованих систематичних оглядів у сфері охорони здоров'я та соціальної допомоги (реєстраційний номер CRD42022308006). Протокол даного огляду не складала.

Матеріали та методи

Стратегія пошуку

У цьому огляді було використано рекомендації щодо бажаних елементів для складання систематичного огляду й метааналізу (PRISMA) (додатковий файл 1) [24]. Два автори, МН і MSF, незалежно один від одного шукали в базах даних Web of Science, Cochrane Library, MEDLINE і Embase статті, розміщені до 13 березня 2023 року. Будь-які конфлікти вирішував третій автор, SW. У стратегію пошуку було включено п'ять термінів, орієнтованих на захворювання, лікування, результати, вік учасників і тип дослідження (додатковий файл 2). Два автори, МН і MSF, видалили дублікати статей, а потім перевірили на відповідність критеріям включення назву й анотацію кожної статті. Повний текст решти статей було проаналізовано відповідно до критеріїв відповідності, а їхні списки посилань перевірено на наявність додаткових кваліфікаційних досліджень.

Критерії відбору

Для огляду відбирали дослідження з учасниками віком 50 років і старшими з діагнозом СГ, які були розподілені на групу призначення терапії LT4 і контрольну групу, у якій приймали плацебо або не приймали ніякого лікування. Враховувалися лише повнотекстові статті, опубліковані англійською мовою, за типом дослідження — рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), когортні дослідження, дослідження типу «випадок — контроль», перехресні дослідження або лонгітудинальні дослідження.

Статті, які включали учасників з діагнозом раку щитоподібної залози, захворювання гіпофіза, вторинного гіпотиреозу, явного гіпотиреозу, третинного гіпотиреозу або гіпертиреозу, були виключені. Крім того, з огляду були виключені статті, у яких учасники отримували іншу тиреоїдну замісну терапію, ніж LT4. Також були виключені дослідження, у яких досліджувалися учасники виключно із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, і дослідження на вагітних жінках.

Оцінка результатів

У дослідженнях оцінювали кількість учасників, які після лікування LT4 мали серцево-судинні події (ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних судин, цереброваскулярні захворювання, коронарна ангіопластика або серцево-судинна смерть) або певні наслідки щодо здоров'я кісток (остеопороз або крижкі переломи). Ці два аспекти були окремо згруповані для синтезу. Для аналізу підгруп також розглядалися наступні коваріати: вік, стать, доза LT4 і рівні ТТГ.

Збір даних

Два автори огляду (МН і MSF) незалежно один від одного перевірили статті на відповідність критеріям відбору. Третій автор (SW) вирішував усі конфліктні ситуації. Вилучення даних кожного дослідження включало такі деталі:

- автори, назва і рік видання;
- період дослідження, дизайн дослідження і кількість учасників;
- демографія учасників, наприклад вік і стать;
- призначені дози, частота і тривалість терапії LT4;
- кількість учасників з наслідками щодо стану серцево-судинної або кісткової системи.

Якість досліджень оцінювали за допомогою кокрнівського інструменту ризику зміщення для РКД [25, 26] і шкали Newcastle-Ottawa для нерандомізованих досліджень [27]. Якість доказів оцінювали за допомогою настанов щодо рекомендацій, оцінки, розвитку й оцінювання (GRADE) [28, 29]. Оцінка як якості досліджень, так і якості доказів була проведена незалежно двома авторами огляду (МН і MSF).

Аналіз даних

Статистичний аналіз проводили із застосуванням R, використовуючи пакет metafor. Гетерогенність оцінювали за допомогою статистики I^2 таким чином, що якщо $I^2 = 0\%$, неоднорідності не було; якщо $I^2 < 50\%$, була помірна неоднорідність; якщо $I^2 > 50\%$, спостерігалася

значна неоднорідність [30]. Дослідження були об'єднані залежно від результатів — здоров'я серцево-судинної системи й кісток. Основний аналіз базувався на моделі випадкових ефектів, об'єднуючи всі відповідні дослідження з використанням коефіцієнтів ризику (HR).

Аналіз чутливості

Для забезпечення цілісності даних було проведено аналіз чутливості. Ми перевірили будь-яке потенційне дублювання даних учасників у дослідженнях, гарантуючи, що кожен учасник враховується лише один раз.

Результати Результати пошуку

Під час початкового пошуку було ідентифіковано 1530 статей (рис. 1), 462 з яких дублювалися. Для решти 1068 статей були перевірені резюме і назви, у результаті чого ще 1031 статтю було виключено. Потім було повністю оцінено 37 статей, включно з їх списками літератури [4, 7, 8, 12, 31–63]. Під час пошуку в списках літератури додаткових статей не знайдено. Після перевірки 37 статей за вказаними критеріями для включення в огляд залишилося 7 статей [12, 58–63]. У дослідженнях, описаних у статтях, взяли участь від 185 до 12 212 учасників. Однак в одному дослідженні баз даних, що включало 12 212 учасників віком від 18 років і старших, не було точно визначено кількість учасників віком від 65 років.

Характеристика досліджень

Два автори огляду (МН і MSF) незалежно один від одного витягли з вибраних досліджень отримані дані та їх характеристики (табл. 1). Треба зазначити, що одне дослідження включало осіб віком від 18 років; однак в ньому були надані коефіцієнти ризику захворюваності для пацієнтів віком 65 років і старших [58]. Два дослідження об'єднали результати РКД (номер дослідження NTR3851) Інституту доказової медицини щодо проблем щитоподібної залози в похилому віці 80+ (IEMO 80+) і РКД «Замісна терапія гормонами щитоподібної залози для нелікованих дорослих людей похилого віку із субклінічним гіпотиреозом» (TRUST) (номер дослідження NCT01660126) [59, 63]. Дослідження IEMO 80+ включало 105 учасників віком 80 років і старших із СГ; дослідження TRUST включало 737 учасників віком 65 років і старших із СГ. Одне дослідження об'єднало повні результати двох досліджень [59]; інше дослідження лише об'єднало результати учасників віком 80 років і старших [63]. Два дослідження були піддослідженнями TRUST [12, 61]. Одне з них включало 196 учасників у двох дослідницьких центрах у Швейцарії [12]; інше — 185 учасників, які пройшли ехокардіографію [61]. Крім того, одне дослідження включало результати всіх 737 учасників дослідження TRUST [62]. Не знайдено жодної статті, яка б публікувала дані окремого дослідження IEMO 80+.

Результати досліджень

Шість досліджень оцінювали вплив на серцево-судинну систему (табл. 2) [58–63]. У трьох дослідженнях оцінювали загальну кількість серцево-судинних подій,

включно з летальними й нелетальними [59, 62, 63]. Усі три дослідження виявили HR менше за 1 з найнижчим HR, знайденим у зведеному дослідженні учасників, старших за 80 років (HR 0,61; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,24–1,50) [63]. Проте всі три дослідження мали 95% ДІ, що свідчить про невеликі розміри вибірки й відсутність істотної різниці в серцево-судинних наслідках в осіб літнього віку з СГ незалежно від лікування LT4. В одному піддослідженні розглядали загальну кількість серцево-судинних подій, але не розраховували скориговану ЧСС через невеликий розмір вибірки [61]. Необроблені результати дослідження не показали зв'язку між серцево-судинними подіями й прийомом LT4 (OR 1,09; 95% ДІ 0,35–3,37). У двох обсерваційних дослідженнях бази даних розглядалася смертність від серцево-судинних захворювань [58, 60]. Одне дослідження бази даних не виявило зв'язку між смертністю від серцево-судинних захворювань і використанням LT4 (HR 1,04; 95% ДІ 0,56–1,93) [60]. Інше дослідження бази даних також не виявило вірогідних відмінностей у серцево-судинних результатах незалежно від використання чи невикористання LT4 (коефіцієнт захворюваності (IRR) 1,08; 95% ДІ 0,88–1,34) [58]. У двох обсерваційних дослідженнях час спостереження за пацієнтами був найдовшим — понад 3 роки; в інших дослідженнях максимальний період спостереження становив 3 роки.

У трьох дослідженнях вивчали стан здоров'я кісток, у них було включено загалом 1184 учасники (табл. 3) [12, 62, 63]. У двох із цих досліджень розглядали лише випадки переломів, а в одному — випадки як переломів, так і остеопорозу. Дослідження, у якому повідомлялося про обидві патології, не виявило зв'язку між виникненням переломів або остеопорозу і використанням LT4 (HR 1,06; 95% ДІ 0,41–2,76 і HR 0,75; 95% ДІ 0,17–3,37 відповідно) [62]. У жодному дослідженні не виявлено вірогідної різниці щодо здоров'я кісток в осіб віком понад 65 років із СГ незалежно від використання або невикористання LT4.

Оцінка якості

Кожен тип упередженості був класифікований як низький, помірний або високий відповідно до кокранівського інструменту ризику упередженості для всіх п'яти РКД (додатковий файл 3). Оскільки п'ять досліджень включали два РКД, ризик зміщення був однаковим для всіх досліджень. Три дослідження були класифіковані як дослідження низького ризику [12, 61, 62] і два — помірному ризику упередженості [59, 63]. Нерандомізовані дослідження отримали сім-вісім зірок за шкалою Newcastle-Ottawa (додатковий файл 4). В одному дослідженні спостерігалось зниження якості через невиключення учасників із серцево-судинними проблемами на початку [58]. Оцінка якості доказів GRADE виявила високу якість доказів, наданих в шести дослідженнях (додатковий файл 5). Якість доказів іншого дослідження була помірною через помірний ризик упередженості й серйозну неточність [63]. З огляду на невелику кількість статей ($n < 10$) упередженість публікації в цьому систематичному огляді не досліджувалася [25, 64].

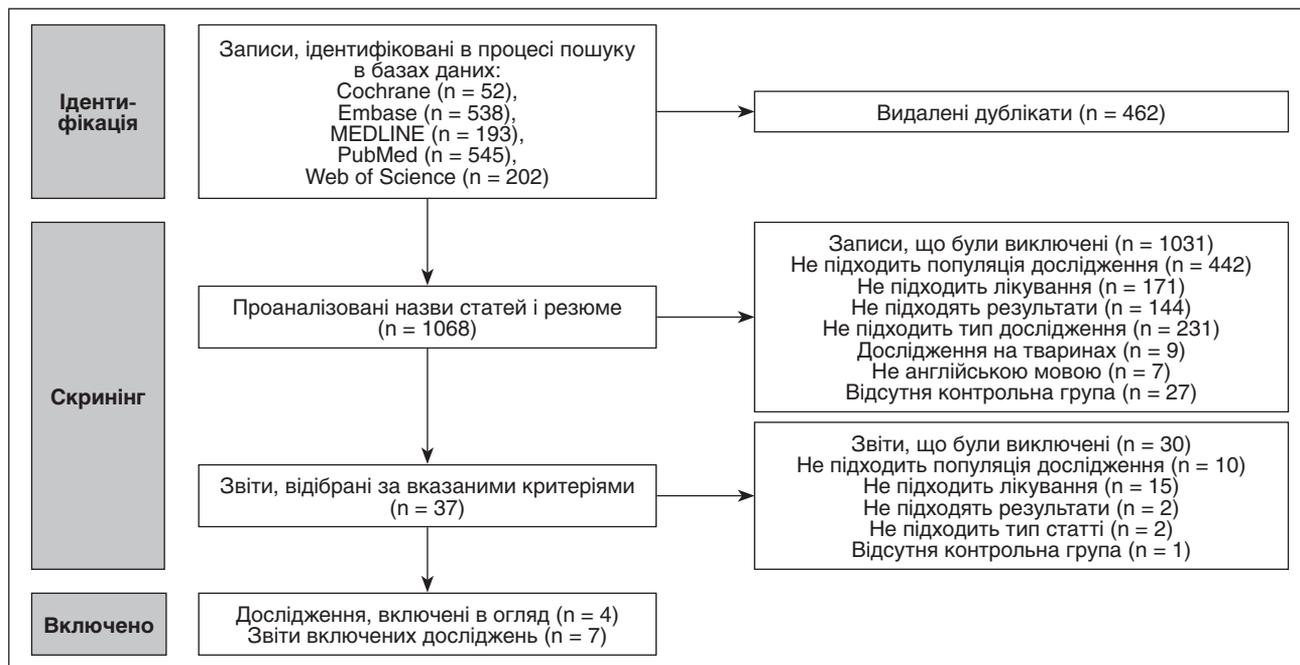


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA

Таблиця 1. Характеристики дослідження, включно із середньою дозою левотироксину (пг/день) і середнім рівнем тиреотропного гормону (мОд/л)

Перший автор, рік	Країна	Дизайн дослідження	N (усього)	N (група лікування)	N (контрольна група)	Вік учасників	Жінки (%)	Середня доза LT4 (пг/день)	Середній рівень ТТГ (мОд/л) на початку (з LT4, без LT4)
Andersen, 2015 [58]	Данія	Ретроспективний аналіз бази даних	12 212 ^a	2483 ^a	9729 ^a	> 65 років	79,8 ^a	80	6,9 ^b
Gencer, 2020 [61]	Швейцарія	РКД	185	96	89	> 65 років	47,0	50	6,26; 6,47
Gonzalez Rodriguez, 2020 [12]	Швейцарія	РКД	196	100	96	> 65 років	45,4	50	6,3; 6,5
Moosjaart, 2019 [63]	Нідерланди, Швейцарія, Ірландія і Велика Британія	Зведені результати двох рандомізованих контрольованих досліджень	251 (N1 = 146, N2 = 105)	112 (N1 = 60, N2 = 52)	139 (N1 = 86, N2 = 53)	> 80 років	47,0	50	6,4; 6,3
Razvi, 2012 [60]	Велика Британія	Ретроспективний аналіз бази даних	1642	819	823	> 70 років	80,1	75	6,77; 6,32
Stott, 2017 [62]	Нідерланди, Швейцарія, Ірландія і Велика Британія	РКД	737	368	369	> 65 років	53,7	50	6,41; 6,38
Zijlstra, 2021 [59]	Нідерланди, Швейцарія, Ірландія і Велика Британія	Зведені результати двох рандомізованих контрольованих досліджень	842 (N1 = 737, N2 = 105)	420 (N1 = 368, N2 = 52)	422 (N1 = 369, N2 = 53)	> 65 років	53,2	50	6,5; 6,4

Примітка: ^a — на основі всієї популяції (18 років і старші); ^b — середній рівень на основі загальної популяції (18 років і старші).

Метааналіз

Для отримання первинних результатів було проведено метааналіз. Подано зведений показник HR із чотирьох досліджень, серед яких в одному було розраховано два HR для двох різних результатів. Зведений показник HR не продемонстрував зв'язку між використанням LT4 і серцево-судинними наслідками у 3668 учасників, старших за 65 років, із СГ (зведений HR 0,86; 95% ДІ 0,73–1,02) (рис. 2). Між шістьма статтями, у яких описано дослідження стану серцево-судинної системи, не виявлено жодної гетерогенності ($I^2 = 0\%$).

Через збіг досліджень було проведено другий аналіз. Він включав дані з одного дослідження бази даних і одного об'єднаного дослідження, у якому повідомлялося про результати всіх 737 учасників дослідження TRUST і 105 учасників дослідження IEMO 80+, щоб виключити дані учасників, які збігаються [60, 62]. Цей аналіз 2484 учасників не виявив зв'язку між використанням LT4 і серцево-судинними наслідками (сукупний HR 0,89; 95% ДІ 0,71–1,12) (рис. 3). Між двома статтями не було неоднорідності ($I^2 = 0\%$).

Метааналіз вторинних результатів не проводився, оскільки всі три статті, які оцінювали результати дослідження TRUST, використовували дані повного дослідження TRUST і двох піддосліджень, отриманих з дослідження TRUST.

Обговорення Головні знахідки

Дані щодо впливу призначення LT4 на стан серцево-судинної системи й кісток в осіб віком понад 65 років залишаються непереконливими. Існує мала кількість досліджень щодо стану здоров'я кісток і серцево-судинних наслідків в осіб літнього віку із СГ, яким призначено лікування LT4. Зокрема, не було знайдено досліджень, проведених в осіб від 50 до 65 років. Метааналіз не показав зв'язку між несприятливими серцево-судинними наслідками й використанням LT4 в осіб, старших за 65 років, із СГ і виявив прогалину в літературі щодо впливу LT4 на серцево-судинну й кісткову системи в осіб віком від 50 до 65 років із СГ.

Сильні сторони та обмеження

На даний момент це найбільший систематичний огляд і метааналіз. Основним обмеженням цього систематичного огляду була відсутність відповідних досліджень з великими розмірами вибірки й достатньою потужністю, зокрема щодо стану здоров'я кісток. Під час роботи над цим оглядом не вдалося знайти жодної статті про дослідження осіб віком від 50 до 65 років, окрім тільки однієї статті про осіб з остеопорозом. Лише два дослідження мали

Таблиця 2. Порівняння показників стану серцево-судинної системи між пацієнтами, яким призначали левотироксин, включно з необробленими даними, коефіцієнтами ризику (HR), коефіцієнтами частоти захворюваності (IRR) і 95% довірчими інтервалами

Перший автор, рік	Коригування моделі	Загальна кількість серцево-судинних подій (летальні й нелетальні)		Випадки серцево-судинної смертності		Випадки інфаркту міокарда		Випадки ішемічної хвороби серця (летальні й нелетальні)		Випадки серцево-судинних захворювань (летальні та нелетальні)	
		LT4	Без LT4	LT4	Без LT4	LT4	Без LT4	LT4	Без LT4	LT4	Без LT4
Andersen, 2015 [58]	Не проводилося коригування	-	-	100	579	41	228	-	-	-	-
Gelcer, 2020 [61]	Не проводилося коригування	7	6	2	0	-	-	-	-	-	-
Mooijaart, 2019 [63]	Країна, стаття і початкова доза LT4	7	14	0	1	-	-	-	-	-	-
Razvi, 2012 [60]	Вік, стаття, індекс маси тіла, загальний холестерин, рівень тиреоїдного гормону, цукровий діабет, артеріальний тиск, статус куріння і показники за шкалою соціально-економічної депривації	HR (95% ДІ) 0,61 (0,24–1,50)	-	56	70	-	-	104	88	145	147
Stott, 2017 [62]	Країна, стаття і початкова доза LT4	18	20	2	1	-	-	-	-	-	-
Zijlstra, 2021 [59]	Країна, стаття і початкова доза LT4	HR (95% ДІ) 0,89 (0,47–1,69)	-	-	-	-	-	HR (95% ДІ) 0,99 (0,59–1,33)	-	-	-
		19	25	-	-	-	-	-	-	-	-
		HR (95% ДІ) 0,74 (0,41–1,35)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Таблиця 3. Порівняння показників здоров'я кісток між пацієнтами, яким призначали і не призначали левотироксин, включно з необробленими даними, коефіцієнтами ризику (HR), оціненою різницею ризиків і 95% довірчими інтервалами

Перший автор, рік	Коригування моделі	Загальні результати щодо здоров'я кісток		Переломи		Остеопороз	
		LT4	Без LT4	LT4	Без LT4	LT4	Без LT4
Gonzalez Rodriguez, 2020 [12]	Не проводилося коригування	–	–	–	3	–	–
Mooijaart, 2019 [63]	Не проводилося коригування	–	–	4	5	–	–
		–		Оцінена різниця ризиків (95% ДІ) 0,00 (–0,04–0,03)		–	
Stott, 2017 [62]	Країна, стать і початкова доза LT4	12	12	9	8	3	4
		–	–	HR (95% ДІ) 1,06 (0,41–2,76)		–	–

період спостереження понад 3 роки, що обмежувало оцінку довгострокових ефектів LT4. Більшість досліджень, включених до огляду, мали невелику кількість учасників або низький рівень залучення, як продемонстровано в РКД TRUST [62]. Крім того, цей систематичний огляд був обмежений невеликою кількістю

випадків у всіх розглянутих дослідженнях, за винятком Razvi et al. [60] і Andersen et al. [58], а також було недостатньо вихідних даних про дослідження ІЕМО 80+. Результати дослідження ІЕМО 80+ були оприлюднені в публікації, яка містила об'єднані результати дослідження TRUST як для учасників віком від 65 років, так і для учасників віком від 80 років. Це обмежувало метааналіз, оскільки не можна було розрахувати скориговану оцінку ризику окремо для дослідження ІЕМО 80+. Проте всі включені дослідження мали подібні результати незалежно від того, індивідуальними вони були чи об'єднаними.

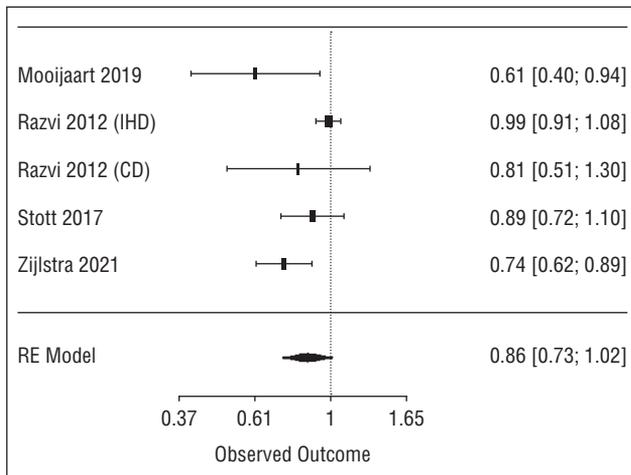


Рисунок 2. Forest-діаграма усіх досліджень зв'язку прийому левотироксину із серцево-судинними ефектами в осіб із субклінічним гіпотиреозом, подано співвідношення ризиків і 95% довірчі інтервали

Порівняння з даними літератури

У більш широкому переліку літератури зроблено висновок, що пацієнти середнього або молодого віку, яким призначено LT4, з рівнем ТТГ понад 10 мМО/л мають кращі серцево-судинні результати [65]. Рекомендації з клінічної практики щодо призначення LT4 залишаються незмінними, тобто рекомендується призначати LT4 дорослим, якщо два показники ТТГ, визначені з інтервалом принаймні 3 місяці, були понад 10 мМО/л [65]. Дослідження TRUST виявило труднощі в проведенні РКД для надання рекомендацій щодо призначення LT4 для цієї групи пацієнтів. Додаткові докази можливо отримати, якщо провести велике дослідження епідеміологічної бази даних.

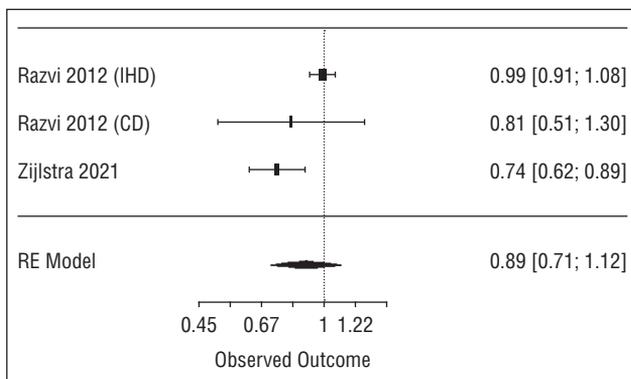


Рисунок 3. Forest-діаграма взаємовиключних досліджень зв'язку прийому левотироксину із серцево-судинними ефектами в осіб із субклінічним гіпотиреозом, подано співвідношення ризиків і 95% довірчі інтервали

Значення для клінічної практики

Дане дослідження є найбільшим систематичним оглядом і метааналізом на сьогодні й демонструє відсутність різниці щодо стану серцево-судинної системи в людей похилого віку із СГ незалежно від того, чи їм проводилося лікування LT4, чи ні. Дані, виявлені в цьому систематичному огляді й метааналізі, не можуть дати будь-яких нових рекомендацій щодо призначення LT4 особам, старшим за 65 років, із СГ. Головною для клінічної практики залишається необхідність призначення LT4 пацієнтам із СГ залежно від наявних симптомів.

Додаткова інформація

Он-лайн версія містить додаткові матеріали і є доступною за посиланням <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02548-7>.

Список літератури

1. The World Health Organization. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Cited 2021 Nov 26.
2. National population projections — Office for National Statistics. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/population-andmigration/populationprojections/bulletins/nationalpopulationprojections/2018based#changes-since-the-2016-based-projections>. Cited 2021 Nov 26.
3. British Heart Foundation. Heart Statistics. <https://www.bhf.org.uk/what-we-do/our-research/heart-statistics>. Cited 2021 Nov 29.
4. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2460-6.
5. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):533-40.
6. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJH, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):545-54.
7. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Bartsart DCG, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):404-10.
8. Waring AC, Harrison S, Samuels MH, Ensrud KE, LeBlanc ES, Hoffman AR, et al. Thyroid function and mortality in older men: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):862-70.
9. Cappola AR, Fried LR, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(9):1033-41.
10. Gammage MD, Parle JV, Holder RL, Roberts LM, Hobbs FDR, Wilson S, et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):928-34.
11. Abrahamsen B, Jorgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Bauer DC, Brix TH, et al. The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time: an observational register-based time-resolved cohort analysis. *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):898-905.
12. Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, Feller M, Collet TH, Lowe AL, et al. Skeletal effects of levothyroxine for subclinical hypothyroidism in older adults: a TRUST randomized trial nested study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(1):dgz058.
13. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Christ-Crain M, Staub J, Kraenzlin M. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2004;15(3):209-16.
14. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-54.
15. Okosieme O, Gilbert J, Abraham R, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):799-808.
16. Mitchell AL, Hickey B, Hickey JL, Pearce SH. Trends in thyroid hormone prescribing and consumption in the UK. *BMC Public Health*. 2009;9(1):132.
17. Razvi S, Korevaar TIM, Taylor P. Trends, determinants, and associations of treated hypothyroidism in the United Kingdom, 2005–2014. *Thyroid*. 2019;29(2):174-82.
18. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
19. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1147-53.
20. Overview | Thyroid disease: assessment and management | Guidance | NICE. NICE; 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>. Cited 2023 Oct 5.
21. Assessment | Diagnosis | Hypothyroidism | CKS | NICE. <https://cks.nice.org.uk/topics/hypothyroidism/diagnosis/assessment/>. Cited 2023 Oct 5.
22. Eligar V, Taylor P, Okosieme O, Leese G, Dayan C. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(4):421-33.
23. Thyroid Disease in Aging — PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9462896/#>. Cited 2023 Sep 25.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;29(372):n71.
25. Sterne JAC, Egger M, Moher D, Boutron I (editors). Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.2.0 (updated June 2017)*, Cochrane, 2017. www.training.cochrane.org/handbook.
26. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;18(343):d5928.
27. Ottawa Hospital Research Institute. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Cited 2023 Mar 23.
28. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
29. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
30. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
31. World Health Organization Protocol EUCTR2012-004160-22-NL. IEMO 80-plus thyroid trial. 2013. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004160-22-NL>.
32. Nygaard Andersen M, Schjerning-Olsen, Clausager Madssen J, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason G, et al. Major adverse cardiac events (MACE) and all-cause mortality in levothyroxine substituted individuals with subclinical hypothyroidism: a large cohort study. *Eur Heart J*. 2014;35:903.
33. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1715-23.
34. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SHS. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1734-40.
35. Alotaibe HF, Alolaiwi LA, Almutairi A, Alsubaie N, Badri M, Balaha MF, et al. Association between levothyroxine replacement the-

- rapy and osteoporosis in Riyadh, Saudi Arabia: a matched case-control study. *Pharmazie*. 2022;77(10):295-8.
36. Huang HK, Wang JH, Kao SL. Association of hypothyroidism with all-cause mortality: a cohort study in an older adult population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3310-8.
37. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix TH, Hegedus L. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):407-16.
38. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(3):139-44.
39. Viniol A, Hickstein L, Walker J, Donner-Banzhoff N, Baum E, Becker A. Influence of thyroid hormone therapy on the fracture rate — a claims data cohort study. *Bone*. 2016;86:86-90.
40. Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jorgensen HL, Brix TH, Hegedus L. Over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with excess mortality: a register-based cohort study. *Thyroid*. 2018;28(5):566-74.
41. Abbey EJ, McGready J, Ferrucci L, Simonsick EM, Mammen JSR. Thyroid hormone supplementation and all-cause mortality in community-dwelling older adults: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1283-90.
42. Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Sumilo D, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 2019;3(366):l4892.
43. Waring AC, Harrison S, Fink HA, Samuels MH, Cawthon PM, Zmuda JM, et al. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(3):472-9.
44. Inoue K, Ritz B, Brent GA, Ebrahimi R, Rhee CM, Leung AM. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e1920745.
45. Pearce SHS, Razvi S, Yadegarfar ME, Martin-Ruiz C, Kingston A, Collerton J, et al. Serum thyroid function, mortality and disability in advanced old age: the Newcastle 85+ Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4385-94.
46. Giri A, Edwards TL, LeGrys VA, Lorenz CE, Funk MJ, Schectman R, et al. Subclinical hypothyroidism and risk for incident ischemic stroke among postmenopausal women. *Thyroid*. 2014;24(8):1210-7.
47. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000;132(4):270-8.
48. Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):730-7.
49. Silva N, Santos O, Morais F, Gottlieb I, Hadlich M, Rothstein T, et al. Subclinical hypothyroidism represents an additional risk factor for coronary artery calcification, especially in subjects with intermediate and high cardiovascular risk scores. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):327-34.
50. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(21):2467-72.
51. Chaker L, van den Berg ME, Niemeijer MN, Franco OH, Dehghan A, Hofman A, et al. Thyroid function and sudden cardiac death: a prospective population-based cohort study. *Circulation*. 2016;134(10):713-22.
52. Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FUS, van der Lugt A, Ikram MA, Franco OH, et al. Thyroid function and the risk of atherosclerotic cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam Study. *Circ Res*. 2017;121(12):1392-400.
53. Martin SS, Daya N, Lutsey PL, Matsushita K, Fretz A, McEvoy JW, et al. Thyroid function, cardiovascular risk factors, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3306-15.
54. Ceresini G, Ceda GP, Lauretani F, Maggio M, Usberti E, Marina M, et al. Thyroid status and 6-year mortality in elderly people living in a mildly iodine-deficient area: the aging in the Chianti Area Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):868-74.
55. Maraka S, Owen R, Ospina NS, Knox M, Dodds T, Spencer H et al. Discontinuation of low-dose levothyroxine therapy for patients with subclinical hypothyroidism is feasible and safe: interim analysis of a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Thyroid*. 2022;32:A49.
56. Grossman A, Feldhamer I, Meyerovitch J. Treatment with levothyroxine in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2018;50:65-8.
57. Wouters HJCM, Slagter SN, Muller Kobold AC, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BHR. Epidemiology of thyroid disorders in the Lifelines Cohort Study (the Netherlands). *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0242795.
58. Andersen MN, Olsen AMS, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0129793.
59. Zijlstra L, Jukema J, Westendorp R, Du Puy R, Poortvliet R, Kearney P, et al. Levothyroxine treatment and cardiovascular outcomes in older people with subclinical hypothyroidism: pooled individual results of two randomised controlled trials. *Front Endocrinol*. 2021;12:674841.
60. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SHS. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):811-7.
61. Gencer B, Moutzouri E, Blum MR, Feller M, Collet TH, Delgiovane C, et al. The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Am J Med*. 2020;133(7):848-856.e5.
62. Stott D, Rodondi N, Kearney P, Ford I, Westendorp R, Mooijaart S, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2534-44.
63. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, Kearney PM, Rodondi N, Westendorp RGJ, et al. Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA*. 2019;322(20):1977-86.
64. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
65. Recommendations | Thyroid disease: assessment and management | Guidance | NICE. NICE; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/chapter/Recommendations#terms-used-in-this-guideline>. Cited 2022 Feb 8.

Оригінал статті надрукований
y Syst. Rev. 2024;13:123;

<https://doi.org/10.1186/s13643-024-02548-7> ■

Mia Holley¹, Salman Razvi², Mohammed Saif Farooq¹, Rosie Dew¹, Ian Maxwell¹, Scott Wilkes¹

¹ School of Medicine, Faculty of Health Sciences and Wellbeing, University of Sunderland, Sunderland, UK

² Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle-Upon-Tyne, UK

Cardiovascular and bone health outcomes in older people with subclinical hypothyroidism treated with levothyroxine: a systematic review and meta-analysis

Abstract. Background. Thyroid dysfunction is common in older people, with females at higher risk. Evidence suggests that thyroid-stimulating hormone (TSH) levels naturally increase with age. However, as uniform serum TSH reference ranges are applied across the adult lifespan, subclinical hypothyroidism (SCH) diagnosis is more likely in older people, with some individuals also being commenced treatment with levothyroxine (LT4). It is unclear whether LT4 treatment in older people with SCH is associated with adverse cardiovascular or bone health outcomes. **Methods** A systematic review and meta-analysis were performed to synthesise previous studies evaluating cardiovascular and bone health outcomes in older people with SCH, comparing LT4 treatment with no treatment. PubMed, Embase, Cochrane Library, MEDLINE, and Web of Science databases were searched from inception until March 13, 2023, and studies that evaluated cardiovascular and bone health events in people with SCH over 50 years old were selected. **Results.** Six articles that recruited 3853 participants were found, ranging from 185

to 1642 participants, with the proportion of females ranging from 45 to 80 %. The paucity of data resulted in analysis for those aged over 65 years only. Additionally, a study with 12 212 participants aged 18 years and older was identified; however, only data relevant to patients aged 65 years and older were considered for inclusion in the systematic review. Of these 7 studies, 4 assessed cardiovascular outcomes, 1 assessed bone health outcomes, and 2 assessed both. A meta-analysis of cardiovascular outcomes revealed a pooled hazard ratio of 0.89 (95% CI 0.71–1.12), indicating no significant difference in cardiovascular risk between older individuals with SCH treated with LT4 compared to those without treatment. Due to overlapping sub-studies, meta-analysis for bone health outcomes was not possible. **Conclusions.** This systematic review and meta-analysis found no significant association between LT4 use and cardiovascular and bone health outcomes in SCH participants over 65 years.

Keywords: subclinical hypothyroidism; thyroid disease; levothyroxine; cardiovascular; bone health

V.M. Yerokhovych¹, O.V. Karpenko¹, I.A. Paliienko¹, N.M. Kobylak¹, M.I. Bobryk¹,
L.V. Shuliarenko¹, O.A. Rudenko¹, D.V. Kyriienko², M. Bolanowski³, Y.I. Komisarenko¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine

³ Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Early diagnosis of mineral and bone disorders in patients with diabetic kidney disease on the background of type 2 diabetes

Abstract. Background. Today, diabetes mellitus is an actual problem, characterized by a progressive increase in the number of patients with a high frequency of complications that require early diagnosis and timely treatment. Diabetic nephropathy is among the most common microvascular lesions. Patients may have clinical manifestations of diabetic kidney disease that go beyond the classic symptoms and have extrarenal consequences in the form of bone mineral disorders. The purpose of the work is to carry out a comprehensive assessment of early markers of kidney damage and changes in bone disorder indicators in patients with type 2 diabetes and to identify correlations between the studied parameters. **Materials and methods.** Eighty patients with type 2 diabetes participated in the study. They were divided according to the glomerular filtration rate: GFR < 60 ml/min/m² (1st group, n = 26), GFR ≥ 60 ml/min/m² (2nd group, n = 54). **Results.** Analysis of early markers of kidney damage revealed some significant differences between the groups. Indicators of daily urine albumin-creatinine ratio, serum cystatin C, parathyroid hormone, uric acid, and vitamin D-binding protein were significantly higher in patients with GFR < 60 ml/min/m². The average level of vitamin D (25OH) in both groups corresponded to a deficient state, and the 1st group was marked by a statistically significantly lower level compared to the 2nd group: 12.32 ± 4.84 and 16.72 ± 5.82 ng/ml, respectively (p = 0.001). In the 1st group, vitamin D deficiency was observed in 92.3 % of cases, and in the 2nd group, in 74.1 % (p = 0.56). According to the correlation analysis, some reliable relationships were found: in the 1st group, there was a negative correlation between GFR and parathyroid hormone (r = -0.816, p < 0.001). An inverse correlation was revealed between GFR and cystatin C in the 1st (r = -0.862, p < 0.001) and 2nd groups (r = -0.322, p = 0.18). Among all examined participants, there was a linear negative correlation between GFR and uric acid (r = -0.452, p < 0.001). Vitamin D (25OH) didn't have a significant relationship with GFR, however, we found a negative correlation with the daily urine albumin-creatinine ratio (r = -0.253, p = 0.024) and cystatin C (r = -0.303, p = 0.006), which confirms the role of cholecalciferol in mineral bone disorders in patients with chronic kidney disease. In our study, an inverse correlation was found between GFR and vitamin D-binding protein in the 1st (r = -0.436, p = 0.26) and 2nd group (r = -0.283, p = 0.038), which probably indicates a possible compensatory response of transport protein to initial mineral bone disorders in patients with diabetic kidney disease. **Conclusions.** Early detection of bone mineral disorders in diabetic kidney disease is important to increase the efficiency of managing patients with type 2 diabetes and timely treatment, prevention of cardiovascular complications and bone metabolism disorders.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic kidney disease; chronic kidney disease; vitamin D deficiency; mineral bone disorders; hyperparathyroidism; albuminuria; vitamin D-binding protein

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is an actual problem today, characterized by a progressive increase in the number of patients with a high frequency of complications. According to the International Diabetes Federation forecasts, the number of people with diabetes will increase to 783 million by 2045.

The highest rate of increase in the prevalence of diabetes is expected from 2021 to 2045 in middle-income countries (21.1 %) compared to high- (12.2 %) and low-income ones (11.9 %) [1]. DM is a progressive chronic disease that can cause severe micro- and macrovascular lesions requiring early diagnosis and timely treatment. Such a microvascular

complication as diabetic nephropathy appears to be the most common complication of type 2 diabetes (T2DM) and is associated with the duration of diabetes [2]. Diabetic kidney disease (DKD) is the most common cause of end-stage renal disease worldwide [3]. Among the nosological forms of chronic kidney disease (CKD), diabetic lesions take the first place, and cardiovascular complications are among the prominent causes of death [4]. Mineral bone and osteoporotic changes in patients of different ages also play a significant role in CKD [5], so the problem of treatment and prevention of complications is multidisciplinary.

A possible limitation of current screening methods for DKD is the non-albuminuric phenotype of diabetic nephropathy, which is becoming increasingly common and has no specific therapy [6]. Early diagnosis of renal pathological changes in DM, taking into account various markers of kidney damage, including some indicators of bone mineral disorders, and timely implementation of renoprotection measures are extremely relevant.

Impaired secretory function of the kidneys in CKD is often associated with hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, hyperkalemia, anemia, and CKD. Bone mineral disorders predict a very high risk of death, cardiovascular events, and progression of CKD to end-stage renal disease [7].

Mineral disorders of bone tissue in patients with CKD (CKD-MBD — chronic kidney disease-mineral and bone disorder) are caused by numerous biochemical and hormonal disorders and are associated with a high risk of bone fractures, progression of pathological renal changes, cardiovascular events, and mortality [8]. The term “CKD-MBD” summarizes all changes, including the development of osteoporosis without primary damage to the parathyroid glands [9]. Secondary hyperparathyroidism can be a sign of mineral and bone disorders, bone diseases and vascular calcification.

The role of MBD in patients with CKD is important in the pathogenesis of cardiovascular diseases. In patients with CKD-MBD, urinary phosphate excretion decreases and the concentration of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and parathyroid hormone (PTH) in the blood increases. At the same time, the serum calcitriol level decreases due to an increase in FGF23. It has already been proven that increased levels of PTH and FGF23 cause left ventricular hypertrophy, arrhythmia, and calcification of the cardiovascular system [10]. Thus, it is important to carry out therapeutic correction of CKD-MBD, which will simultaneously contribute to the prevention of cardiovascular diseases.

The aim of the work: to carry out a comprehensive assessment of early markers of kidney damage and changes in MBD indicators in patients with type 2 diabetes, as well as to identify correlations of the studied parameters.

Materials and methods

The research was carried out in the Department of General Endocrine Pathology (Kyiv City Endocrinological Center, Kyiv). The principles of the Declaration of Helsinki were followed. All participants signed the appropriate form of informed consent to participate in this study. Inclusion criteria were patients with a diagnosis of T2DM in a state of subcompensation, whose disease duration was more than 5 years.

Exclusion criteria were age under 18 years, patient refusal, participation in another study, type 1 diabetes, previous intake of vitamin D preparations, pregnancy, lactation, diseases such as pyelonephritis in the acute phase, primary hyperparathyroidism, a history of nephrectomy, cancer, acute heart failure or acute kidney injury.

Eighty patients with T2DM were included in the study. The groups were formed according to the level of glomerular filtration rate (GFR): GFR < 60 ml/min/m² (1st group, n = 26), GFR ≥ 60 ml/min/m² (2nd group, n = 54). GFR was estimated according to the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation based on serum creatinine. Creatinine, uric acid (UA), magnesium were determined by the colorimetric method. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to study serum vitamin D (25OH), vitamin D-binding protein (VDBP), PTH, and cystatin C. HbA1c was measured by the method of high-performance liquid chromatography. The albumin-creatinine ratio (ACR) in daily urine was calculated with the determination of the level of albuminuria by the immunoturbidimetric method and creatinine by the colorimetric method.

Statistical data were processed using SPSS software (version 23, IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of the law of distribution of data of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Data were presented as mean with standard deviation (mean ± SD) or median with first and third quartiles (median (Q1-Q3)) and unpaired t-test or Wilcoxon test were used to study the difference between group means according to the normality law distribution. Differences between indicators were considered significant at $p < 0.05$.

Results

The characteristics of the examined patients of both groups are presented in Table 1. The average age of the patients in the 1st group was 66.81 ± 8.34 years and in the 2nd — 60.74 ± 10.05 years ($p = 0.290$). A statistically significant difference was found in the duration of DM in the 1st and 2nd groups, respectively: 12 (10; 20) and 10 (5; 13) years ($p = 0.016$). The ACR in daily urine was significantly higher in the 1st group compared to the 2nd: 5.25 (2.3; 160.7) and 1 (0.6; 2.9) mg/mmol, $p < 0.001$, which corresponded to microalbuminuria.

Another sensitive marker for early diagnosis of kidney lesions, cystatin C, was also significantly different: 0.75 (0.52; 0.99) in the 1st group and 0.45 (0.39; 0.52) mg/l in the 2nd ($p < 0.001$).

The median of the main indicator for assessing the filtration capacity of the kidneys (GFR) in patients from the 1st group was 48.1 (32.4; 57.2), which statistically significantly differed from the 2nd group — 83.45 (72.4; 92.7) ml/min/m² ($p < 0.001$). The median of vitamin D in both groups corresponded to a deficient state (using the classification according to the recommendations of the of Ukrainian experts on the diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults) [11], and the 1st group was characterized by a statistically significantly lower level of vitamin D (25OH) compared to the 2nd group (12.32 ± 4.84 and 16.72 ± 5.82 ng/ml, respectively; $p = 0.001$). In the 1st group, vitamin D (25OH) defi-

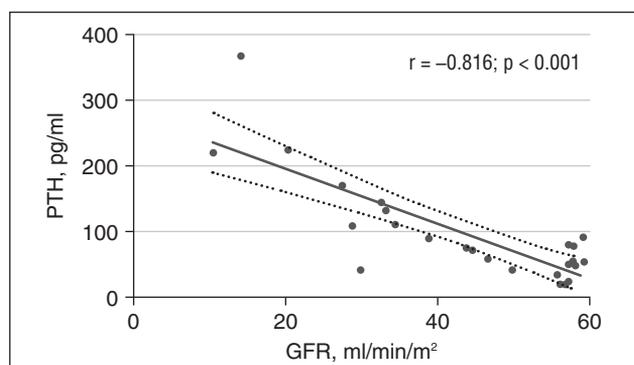
Table 1. Characteristics of the examined patients with type 2 diabetes

Indicators	GFR < 60 (n = 26)	GFR ≥ 60 (n = 54)	p
Age (years), average	66.81 ± 8.34	60.74 ± 10.05	0.290
Duration of diabetes (years), median	12 (10; 20)	10 (5; 13)	0.016
BMI (kg/m ²), average	30.960 ± 4.546	31.62 ± 6.00	0.618
GFR (ml/min/m ²), median	48.1 (32.4; 57.2)	83.45 (72.4; 92.7)	< 0.001
Vitamin D (25OH) (ng/ml), average	12.32 ± 4.84	16.72 ± 5.82	0.001
PTH (pg/ml), median	78.68 (53.12; 133.67)	52.54 (42.44; 72.31)	0.008
Cystatin C (mg/l), median	0.75 (0.52; 0.99)	0.45 (0.39; 0.52)	< 0.001
Serum VDBP (ng/ml), median	125.82 (99.27; 168.8)	101.07 (75.34; 131.18)	0.028
UA (μmol/l), median	424.3 (369.7; 473.5)	316.85 (271.4; 357)	< 0.001
ACR daily urine (mg/mmol), median	5.25 (2.3; 160.7)	1 (0.6; 2.9)	< 0.001
HbA1c (%), average	8.76 ± 2.11	9.17 ± 2.17	0.426
Magnesium (mmol/l), median	0.76 (0.73; 0.81)	0.78 (0.75; 0.83)	0.191

ciency was observed in 92.3 % of cases (n = 24), and in the 2nd group — in 74.1 % (n = 40), p = 0.56.

When assessing the level of PTH, the median values were significantly higher in patients with GFR < 60 ml/min/m²: 78.68 (53.12; 133.67) than in persons with preserved renal filtration capacity: 52.54 (42.44; 72.31) pg/ml, p = 0.008, which confirms hyperactivity of parathyroid tissue in renal failure.

The median of UA in the blood corresponded to hyperuricemia in the group of patients with GFR < 60 ml/min/m²: 424.3 (369.7; 473.5) in contrast to the group with GFR ≥ 60 ml/min/m²: 316.85 (271.4; 357) μmol/l, p < 0.001. No statistical difference was found in HbA1c, however, lower glycemia was observed in patients from the 1st group, probably due to lower insulinase activity in severe kidney damage, which affects the improvement of carbohydrate metabolism and may even provoke the risk of hypoglycemia. The median magnesium levels in both groups corresponded to the reference values, but in patients from the 2nd group they were higher (0.76 (0.73; 0.81) and 0.78 (0.75; 0.83) mmol/l, p = 0.191). As it is already known, hypomagnesemia increases insulin resistance by suppressing the translocation of glucose transporter type 4, which contributes to the initiation and progression of diabetes, and the development of macro- and microvascular complications, in particular diabetic nephropathy [12].

**Figure 1. Correlation between GFR and PTH in patients with GFR < 60 ml/min/m²**

We conducted a correlation analysis that demonstrated some statistically significant relationships. Thus, in patients from the 1st group, the correlation analysis showed a negative relationship between GFR and PTH ($r = -0.816$, $p < 0.001$) (Fig. 1); in the 2nd group, no connection between these indicators was found.

A negative correlation was found between GFR and cystatin C in the 1st ($r = -0.862$, $p < 0.001$) and 2nd groups ($r = -0.322$, $p = 0.18$) (Fig. 2A, 2B), which indicates a higher sensitivity of the serum marker cystatin C with a significant decrease in GFR. GFR and the level of UA had no correlation in separate groups — a linear negative correlation was found among all the examined ($r = -0.452$, $p < 0.001$) (Fig. 3C). In our study, vitamin D was not significantly associated with GFR, but since it is considered an indicator of MBD in patients with CKD, we further investigated its association with other early markers of renal damage in DM. A negative correlation was found in both groups between the levels of vitamin D and cystatin C ($r = -0.303$, $p = 0.006$) and daily urinary ACR ($r = -0.253$, $p = 0.024$) (Fig. 3A, 3B).

Researchers report that the level of fibroblast growth factor increases with DKD and the biosynthesis of 1,25(OH)₂D₃ is actively inhibited [13]. In the pathogenesis of diabetic nephropathy, the filtration of albumins and the loss of VDBP with urine increase [14]. When analyzing the results, an inverse correlation was found between GFR and VDBP in the 1st ($r = -0.436$, $p = 0.26$) and in the 2nd groups ($r = -0.283$, $p = 0.038$) (Fig. 2C, 2D), which may indicate a possible compensatory reaction of the transport protein in response to the initial violations of MBD in patients with diabetic kidney damage.

Discussion

The problem of high mortality due to complications of DM is a challenge for the healthcare systems of all countries, regardless of socioeconomic level. Timely diagnosis and effective treatment of kidney damage in a patient with diabetes require a multidisciplinary approach in order to prevent complications. Therefore, identifying early markers of kidney damage is an important task the doctor faces. The index of albuminuria and ACR are the KDIGO 2023 recommended

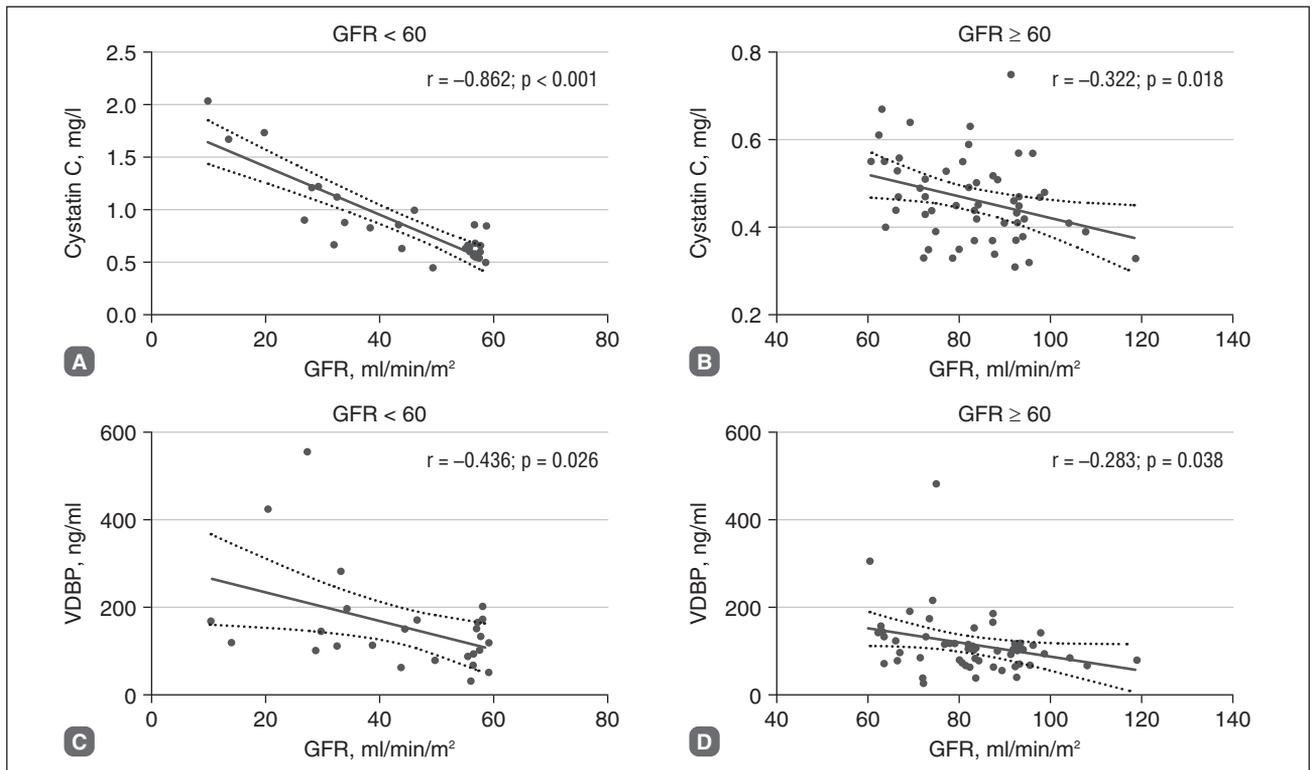


Figure 2. Correlations of GFR with cystatin C and VDBP in both groups

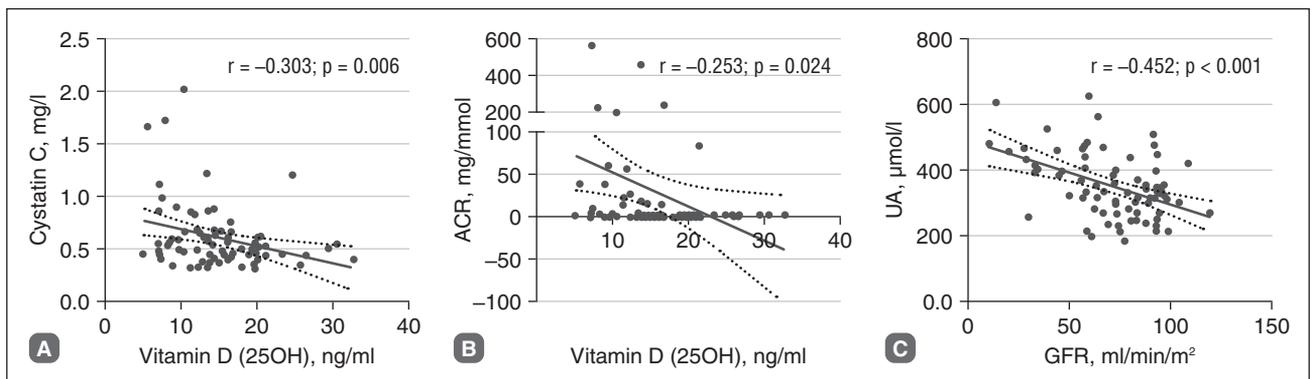


Figure 3. Correlations of vitamin D (25OH), ACR, UA, and cystatin C in both groups regardless of GFR

parameters for the verification of kidney damage, assessing the severity of proteinuria, effectiveness of treatment, and stratification of the risk of mortality [15]. We conducted a comprehensive assessment of possible early markers of kidney damage in patients with T2DM, namely indicators of ACR, cystatin C, VDBP, and UA. It should be noted that the loss of albumin with urine was significantly higher in the 1st group compared to the 2nd, according to ACR (Table 1).

KDIGO 2022 [15] guidelines on the management of a patient with CKD recommended to determine the level of cystatin C for calculating GFR as a sensitive and accurate marker. According to the results of the study, it is noted that cystatin C was significantly higher in the 1st group than in the 2nd one. Cystatin C is also reported to be a better estimate of true kidney function, as it excludes muscle loss due to long-term critical illness [16]. The assessment of mineral and bone metabolism was based on the analysis of vitamin D (25OH), PTH, and VDBP levels. Today, vitamin D (25OH)

is considered not only a marker for the regulation of calcium-phosphorus metabolism but also as a prohormone that participates in many biological processes. It is also known as a separate component of the multifactorial development of insulin resistance [17].

The results of the examination show that the level of 25(OH)D in both groups corresponded to the indicators of a deficient state regardless of the level of GFR. However, with the loss of renal functions, the deficiency state was more pronounced — the 1st group was marked by a statistically significantly lower level of 25(OH)D compared to the 2nd group. The development of secondary hyperparathyroidism is inherent in a decrease in GFR, a tendency which was noted in patients of the 1st group (GFR < 60 ml/min/m²) with median PTH of 78.68 (53.12; 133.67) pg/ml. It is already known that hyperphosphatemia, hypocalcemia, D-hypovitaminosis stimulate the synthesis and secretion of PTH, as well as the proliferation of cells of the parathyroid glands. At

first, the parathyroid tissue grows diffusely, then its nodular growth spreads during the progression of kidney disease, which causes a lower sensitivity of the parathyroid glands to inhibition of PTH synthesis [18]. Vitamin D binds to its transport carrier VDBP, which is filtered through the glomeruli of the kidneys and absorbed by the receptor in the proximal tubules. We investigated the level of VDBP in blood serum, which had a significant inverse correlation with GFR in all patients, with a stronger correlation in the 1st group. It has already been proven that patients with type 2 diabetes and CKD had a higher aldosterone level, which was accompanied by a higher frequency of hypertension and albuminuria/proteinuria [19]. Despite the sufficient delivery of substrates to the proximal tubules of the kidneys, since higher levels of serum VDBP were observed in the 1st group, albuminuria progressed along with a decrease in vitamin D. Considering modern views on VDBP and MBD parameters as markers of early kidney damage, further studies are needed to estimate the effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on urinary albumin filtration, including VDBP.

Conclusions

Early diagnosis of kidney damage and bone metabolism disorders in patients with type 2 diabetes has extremely important prognostic value, and parameters of MBD such as levels of PTH, vitamin D (25OH), VDBP, along with ACR and cystatin C, can be considered early markers of damage in CKD.

The study showed that the level of vitamin D (25OH) in both groups corresponded to the indicators of a deficient state, and it was statistically significantly lower in the group with GFR < 60 ml/min/m² than in patients with GFR ≥ 60 ml/min/m² (12.32 ± 4.84 and 16.72 ± 5.82 ng/ml, p = 0.001).

Patients with GFR < 60 ml/min/m² and type 2 diabetes have a high risk of developing secondary hyperparathyroidism, in contrast to individuals with preserved renal filtration capacity.

References

1. Sun H, Saedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Thipsawat S. *Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature*. *Diab Vasc Dis Res*. 2021 Nov-Dec;18(6):14791641211058856. doi: 10.1177/14791641211058856.
3. Yu SM, Bonventre JV. *Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease*. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Mar;25(2):166-180. doi: 10.1053/j.ackd.2017.12.005.
4. Ke Y, Jian-Yuan H, Ping Z, Yue W, Na X, et al. *The progressive application of single-cell RNA sequencing technology in cardiovascular diseases*. *Biomed Pharmacother*. 2022 Oct;154:113604. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113604.
5. Pankiv I. *The prevalence and structure of major risk factors in women with postmenopausal osteoporosis*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(8):744-748. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154854.
6. Pereira PR, Carrageta DF, Oliveira PF, Rodrigues A, Alves MG, Monteiro MP. *Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease*. *Med Res Rev*. 2022 Jul;42(4):1518-1544. doi: 10.1002/med.21883.
7. Hu L, Napoletano A, Provenzano M, Garofalo C, Bini C, et al. *Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic*. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 13;23(20):12223. doi: 10.3390/ijms232012223.
8. *Chapter 4: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD*. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):91-111. doi: 10.1038/kisup.2012.67.
9. Pazianas M, Miller PD. *Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics*. *Am J Kidney Dis*. 2021 Oct;78(4):582-589. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.024.
10. Yamada S, Nakano T. *Role of Chronic Kidney Disease (CKD)-Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD*. *J Atheroscler Thromb*. 2023 Aug 1;30(8):835-850. doi: 10.5551/jat.RV22006.
11. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, et al. *Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults*. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
12. Feng J, Wang H, Jing Z, Wang Y, Cheng Y, et al. *Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus*. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Jul;196(1):74-85. doi: 10.1007/s12011-019-01922-0.
13. Hughson MD, McCarty GA, Sholer CM, Brumback RA. *Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with the antiphospholipid syndrome*. *Mod Pathol*. 1993 Nov;6(6):644-53.
14. Bai X, Luo Q, Tan K, Guo L. *Diagnostic value of VDBP and miR-155-5p in diabetic nephropathy and the correlation with urinary microalbumin*. *Exp Ther Med*. 2020 Nov;20(5):86. doi: 10.3892/etm.2020.9214.
15. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
16. Haines RW, Fowler AJ, Liang K, Pearse RM, Larsson AO, et al. *Comparison of Cystatin C and Creatinine in the Assessment of Measured Kidney Function during Critical Illness*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 Aug 1;18(8):997-1005. doi: 10.2215/CJN.000000000000203.
17. Bobryk M, Tutchenko T, Sidorova I, Burka O, Krotkyk O, Serbeniuk A. *Insulin resistance in the XXI century: multimodal approach to assessing causes and effective correction*. *Reproductive Endocrinology*. 2021;62:97-103. doi: 10.18370/2309-4117.2021.62.97-103.
18. Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. *Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease*. *F1000Res*. 2020 Sep 1;9:F1000 Faculty Rev-1077. doi: 10.12688/f1000research.22636.1.
19. Yerokhovych V, Komisarenko Y, Karpenko O, Pankiv V, Kobyljak N, et al. *Assessment of renal and cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes when using non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;19(8):579-585. doi: 10.22141/2224-0721.19.8.2023.1341.

Received 09.04.2024

Revised 03.06.2024

Accepted 07.06.2024 ■

Information about authors

Viktoriia Yerokhovych, PhD Student, Assistant, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: korinna.viktoriaer@gmail.com; phone: +380 (50) 682-65-82; <https://orcid.org/0000-0002-9800-9796>

Olena Karpenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Nephrology and Urology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karpenko05.12@ukr.net; phone: +380 (67) 967-74-87; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Igor Paliienko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prop.int.med2@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9939-7316>

Nazarii Kobyljak, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nazariikobyljak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9814-689X>

Maryna Bobryk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 101mib@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7477-213X>

Larysa Shuliarenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lshuljarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0724-9039>

Oleksandra Rudenko, Student, Faculty of Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: f.medical1@nmu.ua; <https://orcid.org/0009-0004-3132-4689>

Dmytro Kyriienko, PhD in Medicine, Head of the Department of General Endocrine Pathology, Kyiv City Clinical Endocrinology Center, Kyiv, Ukraine; e-mail: kyriienko1954@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1816-6223>

Marek Bolanowski, MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Diabetes and Isotope Therapy, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland; e-mail: marek.bolanowski@umw.edu.pl; <https://orcid.org/0000-0002-2360-6596>

Yulia Komisarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: julia.komisarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Approval for publication. All authors approved the final version of the manuscript and gave consent for publication.

Information about funding. The source of funding for the publication of the article is the funds of the authors.

Authors' contribution. V.M. Yerokhovych — collection and analysis of information, examination of patients, search, and processing of specialized literature on the topic, writing the text of the article; O.V. Karpenko — collection and analysis of information, examination of patients, writing the text of the article; I.A. Paliienko — data analysis, processing of specialized literature on the topic; N.M. Kobyljak — statistical processing, manuscript preparation for printing; M.I. Bobryk, L.V. Shuliarenko — search and processing of specialized literature on the topic; O.A. Rudenko — search and processing of specialized literature on the topic, participation in laboratory research; D.V. Kyriienko — collection of information, examination and treatment of patients; M. Bolanowski, Y.I. Komisarenko — conceptualization, research design, information analysis, manuscript preparation for publication.

Ерохович В.М.¹, Карпенко О.В.¹, Палієнко І.А.¹, Кобыляк Н.М.¹, Бобрик М.І.¹, Шуляренко Л.В.¹, Руденко О.А.¹, Кириєнко Д.В.², Bolanowski M.³, Комісаренко Ю.І.¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ, Україна

³ Вроцлавський медичний університет, м. Вроцлав, Польща

Рання діагностика мінеральних і кісткових розладів у пацієнтів із діабетичною хворобою нирок на тлі цукрового діабету 2-го типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет є актуальною проблемою сьогодення, яка характеризується прогресуючим зростанням кількості пацієнтів із високою частотою ускладнень, що потребують ранньої діагностики та своєчасних лікувальних заходів. Одним із найпоширеніших мікросудинних уражень є діабетична нефропатія. Пацієнти можуть мати клінічні прояви діабетичної хвороби нирок, які виходять за межі класичних симптомів і мають екстрауретеральні наслідки у вигляді мінерало-кісткових розладів. **Мета роботи:** провести комплексну оцінку ранніх маркерів ураження нирок і змін показників мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, а також виявити взаємозв'язки досліджуваних параметрів. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 80 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які були розподілені за рівнем швидкості клубочкової фільтрації: рШКФ < 60 мл/хв/м² (перша група, n = 26), рШКФ ≥ 60 мл/хв/м² (друга група, n = 54). **Результати.** Аналіз ранніх маркерів ураження нирок в обстежених групах виявив деякі суттєві відмінності. Показники співвідношення альбуміну та креатиніну в добовій сечі, сироваткового цистатину С, паратгормону, сечової кислоти, вітамін-Д-зв'язуючого білка були вірогідно вищими в пацієнтів із рШКФ < 60 мл/хв/м². Середній вміст вітаміну D в обох групах відповідав дефіцитному стану, причому перша група відзначалася статистично вірогідно нижчим рівнем порівняно з другою — 12,32 ± 4,84 та 16,72 ± 5,82 нг/мл відповідно (p = 0,001). У першій групі дефіцит вітаміну D спостерігався в 92,3 % випадків, у другій — у 74,1 % (p = 0,56). При кореляційному аналізі знайдені деякі

вірогідні зв'язки: у першій групі — негативна кореляція між рШКФ та ПТГ (r = -0,816, p < 0,001). Спостерігався обернений зв'язок між рШКФ та цистатином С у 1-й (r = -0,862, p < 0,001) та 2-й групах (r = -0,322, p = 0,18). Серед усіх обстежених учасників виявлено лінійну негативну кореляцію між рШКФ та рівнем сечової кислоти (r = -0,452; p < 0,001). Вітамін D не мав вірогідного зв'язку з рШКФ, проте ми знайшли негативну кореляцію зі співвідношенням альбуміну й креатиніну в добовій сечі (r = -0,253, p = 0,024) та цистатином С (r = -0,303, p = 0,006), що підтверджує роль холекальциферолу в порушенні мінеральної щільності кісткової тканини в пацієнтів із діабетичною хворобою нирок. У нашому дослідженні виявлено зворотну кореляцію між рШКФ та вітамін-Д-зв'язуючим білком у першій (r = -0,436, p = 0,26) та другій групі (r = -0,283, p = 0,038), що, ймовірно, вказує на можливу компенсаторну реакцію транспортного білка на початкові мінерало-кісткові порушення в пацієнтів із діабетичним ураженням нирок. **Висновки.** Раннє виявлення мінеральних і кісткових розладів при діабетичній хворобі нирок є важливим щодо підвищення ефективності ведення пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та своєчасного лікування, профілактики ускладнень з боку серцево-судинної системи й порушень кісткового метаболізму.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична хвороба нирок; хронічна хвороба нирок; дефіцит вітаміну D; мінеральні та кісткові розлади; гіперпаратиреоз; альбумінурія; вітамін-Д-зв'язуючий білок

M.M. Semianiv¹, L.P. Sydoruk¹, Yu.M. Yarynych¹,
Sai Praveen Daruvuri², S.B. Semenenko¹, O.I. Sydoruk³

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² St. Mary's General Hospital, Passaic, New Jersey, USA

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The relationship of cholecalciferol and parathyroid hormone with metabolic disorders in patients with arterial hypertension

Abstract. Background. Essential hypertension (EH) is a complex, multifactorial and polygenic disease. Despite effective measures for control and modification of traditional risk factors, a significant amount of risk remains. The aim of the study was to evaluate changes in clinical parameters and to analyze the relationship of cholecalciferol, parathyroid hormone with anthropometric, metabolic parameters in patients with EH. **Materials and methods.** One hundred subjects with EH and target organ damage (stage 2), moderate, high, very high cardiovascular risk were enrolled in case-control study. Control group consisted of 60 healthy subjects matched for sex and age. Pearson's test was used to determine the relationship between parameters in case of categorical variables; analysis of variance (ANOVA) when one of the variables is categorical and the other is numerical (interval); non-parametric Kruskal-Wallis test in case of abnormal array distribution. **Results.** Development and course of EH is characterized by clinical, hemodynamic, metabolic abnormalities that are nonlinearly exacerbated with the severity of hypertension. Correlation analysis showed a direct relationship between body weight and waist-to-hip ratio ($r = 0.76-0.88$; $p < 0.001$); systolic blood pressure is moderately directly correlated with waist circumference (WC) ($r = 0.38$; $p < 0.05$); total cholesterol is strongly associated with low-density lipoprotein cholesterol ($r = 0.93$; $p < 0.001$), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is inversely associated with WC ($r = -0.40$; $p < 0.05$) and triacylglycerol levels ($r = -0.41$; $p < 0.001$), and cholecalciferol concentration is negatively marginally associated with body mass index, waist-to-hip ratio ($r = -0.41-0.38$; $p < 0.05$). ANOVA confirmed that plasma cholecalciferol was associated with body weight ($F = 6.48$; $p = 0.013$), height ($F = 4.33$; $p = 0.04$), WC ($\chi^2 = 15.93$; $p < 0.001$), blood glucose ($\chi^2 = 10.66$; $p = 0.001$) and HDL-C ($F = 6.53$; $p = 0.012$). Reliable relationship between parathyroid hormone and waist-to-hip ratio was found ($\chi^2 = 6.86$; $p = 0.032$). **Conclusions.** In EH patients, plasma cholecalciferol significantly correlates with body weight, height, WC, glucose level, HDL-C. Parathyroid hormone has a significant and direct relationship with waist-to-hip ratio. **Keywords:** essential hypertension; cholecalciferol; parathyroid hormone; metabolic parameters; relationship

Introduction

Hypertension, also known as high blood pressure (BP), despite the current differences in diagnostic criteria for hypertension worldwide, is still a severe disease that increases the risk of hemorrhagic stroke, ischemic stroke, myocardial infarction, sudden death, heart failure, etc., and even cognitive decline and dementia [1]. According to the World Health Organization, hypertension is the leading cause of premature death worldwide, and an estimated 1.28 billion

adults aged 30–79 years have hypertension, with the majority (two-thirds) living in low- and middle-income countries [2]. Meanwhile, a recent study showed that the number of adults aged 30–79 with hypertension has increased from 650 million to 1.28 billion in the last 30 years, with more than 700 million of them unaware that they have hypertension [3].

The presence of one or more cardiovascular risk factors increases the probability of ischemic, cerebrovascular, renal diseases in patients with hypertension. More than half of hy-

hypertensive patients have additional cardiovascular risk factors. Assessment of hypertension-mediated organ damage is important for risk stratification of patients with hypertension. In this regard, it is important to consider comorbidities: coronary artery disease, heart failure (NYHA class IIA to III), stroke, peripheral vascular disease, atrial fibrillation, chronic kidney disease ≥ 3 stage, etc. [4–6]. In addition to blood pressure, age, sex and bad habits, there are many poorly studied factors in stratifying cardiovascular risk (CVR): diabetes, elevated uric acid, dyslipidemia, body weight, endogenous dysvitaminosis, leptin-adipocytokine imbalance, endocrine disorders, early menopause and genetic risk factors, as well as behavioral, psychosocial factors, unhealthy eating habits that affect the quality of life, the course of the disease, often associated with its severity.

Therefore, given the high mortality rate from cardiovascular disease (CVD), the disabling effects of hypertensive damage to target organs, and the social burden on society as a whole and each family in particular, **the purpose of our study** was to evaluate changes in clinical parameters and analyze the relationship of cholecalciferol, parathyroid hormone with anthropometric and metabolic parameters in patients with essential arterial hypertension (EAH) as factors of its adverse course and possible complications.

Materials and methods

The study was conducted in accordance with the European Convention on Human Rights and Biomedicine, the concept of informed patient consent, risk-benefit assessment, the principle of confidentiality and respect for the individual patient, as well as basic clinical and laboratory requirements (GCP, GLP). The diagnosis of EAH was established according to the

current Ukrainian (Order of 24.05.2012 No. 384) and European (ESC, ESH 2021, 2023) guidelines [1, 7]. After screening for inclusion and exclusion criteria detailed in our publications [8–14], 100 subjects (71 % women, 29 % men) with EAH with hypertension-mediated organ damage (stage 2), moderate, high or very high CVR formed a research group. The mean age of the patients was 57.86 ± 7.81 years. The control group consisted of 60 healthy subjects: 62.5 % women, 37.5 % men, the mean age was 46.37 ± 6.77 years, which did not differ by sex and age and with a group of patients ($p > 0.05$).

All recruited patients underwent general clinical examination (collection of medical history, measurement of heart rate, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP)); anthropometric measurement (height, body weight, body mass index (BMI), hip and waist circumference (HC, WC)); biochemical profile (blood glucose); colorimetric, enzymatic analysis (lipid profile); potentiometric measurement for electrolytes (ionized calcium), chemiluminescent enzyme immunoassay (parathyroid hormone (PTH), cholecalciferol).

The database was created in Microsoft Excel. Statistical processing was performed using Statistica™ 7.0 (StatSoft® Inc.), Primer of Biostatistics® 6.05 and MS® Excel™ 2010. A paired linear Pearson's coefficient (r) was used to perform parametric correlation analysis of quantitative characteristics with a normal distribution. In the absence of a normal distribution, the non-parametric Spearman's rank coefficient (r) was used. To determine the dependencies between the indicators, we used the Pearson's test in the case of categorical (parametric) variables; the ANOVA analysis of variance when one of the variables is categorical and the other is numerical (interval), with a normal distribution

Table 1. Clinical and metabolic parameters of the subjects, $M \pm m$

Parameters	Control	Patients	p
SBP, mm Hg	116.70 ± 0.98	155.13 ± 5.15	< 0.001
DBP, mm Hg	76.25 ± 1.18	93.60 ± 3.07	< 0.001
BMI, kg/m ² (male)	27.86 ± 1.33	30.33 ± 2.23	> 0.05
BMI, kg/m ² (female)	25.40 ± 1.34	31.27 ± 1.36	< 0.01
WC, cm	89.73 ± 2.78	102.93 ± 2.06	< 0.001
WC/HC, units	0.86 ± 0.07	0.91 ± 0.05	> 0.05
Glucose, mmol/L	5.10 ± 0.15	7.43 ± 0.61	< 0.001
ALT, mM/hour/l	0.58 ± 0.08	0.56 ± 0.10	> 0.05
AST, mM/hour/l	0.37 ± 0.05	0.37 ± 0.07	> 0.05
Total bilirubin, μ M/l	14.20 ± 1.70	15.01 ± 2.16	> 0.05
Blood creatinine, μ mol/l	72.69 ± 5.40	74.93 ± 2.21	> 0.05
TC, mmol/l	5.55 ± 0.17	5.74 ± 0.23	> 0.05
TG, mmol/l	1.68 ± 0.15	1.96 ± 0.20	> 0.05
HDL-C, mmol/l	1.42 ± 0.09	1.27 ± 0.05	< 0.05
LDL-C, mmol/l	3.95 ± 0.16	4.17 ± 0.21	> 0.05
AI, units	3.18 ± 0.27	3.60 ± 0.21	> 0.05
Ionized blood Ca ²⁺ , mmol/l	1.16 ± 0.04	1.17 ± 0.03	> 0.05
Cholecalciferol, ng/ml	24.44 ± 1.25	22.02 ± 1.16	> 0.05
Parathyroid hormone, pg/ml	56.62 ± 3.53	59.80 ± 5.42	> 0.05

Notes: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; TC — total cholesterol; TG — triacylglycerols; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; AI — atherogenic index; p — significance of differences with the control group.

(normality was checked with the Shapiro-Wilk test); the non-parametric Kruskal-Wallis test as an alternative to the one-factor (between-groups) ANOVA analysis of variance when the distributions in the groups were not normal. Means were expressed as $M \pm m$. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results

Our data showed that the levels of SBP and DBP in the patient group significantly exceeded those in the control group by 32.93 and 22.75 % ($p < 0.001$) (Table 1). BMI also predominated in EAH patients, but only in females by 23.11 % ($p < 0.01$). Waist circumference was 14.71 % higher in the study group than in controls ($p < 0.001$), and serum glucose level was 45.69 % higher ($p < 0.001$). On the contrary, the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was significantly lower by 10.56 % ($p < 0.05$) compared to the control group. No statistically significant differences were found for the remaining indicators.

The clinical and metabolic parameters of the patients analyzed by us, taking into account the severity of EAH by the level of blood pressure elevation, are shown in Table 2. The levels of SBP and DBP in EAH of 2nd and 3rd degrees exceeded those in EAH of 1st degree by 16.25 and 11.95 %, respectively ($p < 0.001$). BMI in males with BP of 2nd and 3rd degrees exceeded that in patients with BP of 1st degree by 22.34 % ($p = 0.01$) and in the control group by 19.88 % ($p = 0.024$). SBP and DBP levels in 2nd and 3rd degrees EAH exceeded those in 1st degree EAH by 16.25 and 11.95 %, respectively ($p < 0.001$). The BMI of men with BP of 2nd and

3rd degrees was 22.34 % higher than that of patients with BP of 1st degree ($p = 0.01$) and 19.88 % higher than that of the control group ($p = 0.024$). BMI in female patients exceeded that of healthy subjects regardless of BP level, but BMI did not have a unidirectional dependence on BP, nor on WC and HC. The lipid profile and ionized Ca^{2+} did not depend on the BP level. Notably, HDL-C was significantly lower by 14.89 % ($p = 0.048$) in patients with EAH with 2nd, 3rd degrees of BP elevation compared to controls.

We found that increased blood pressure was associated with a decrease in blood cholecalciferol and an increase in PTH concentration, but only in patients with 2nd, 3rd degrees of BP elevation. In addition, the blood cholecalciferol level was 16.39 % lower in patients with 2nd, 3rd degrees of BP elevation than in controls ($p = 0.012$).

The correlation matrix (R) of some anthropometric, hemodynamic, and metabolic parameters is shown in Table 3. To perform a parametric correlation analysis of quantitative characteristics with a normal distribution, we used a paired linear Pearson's coefficient (r). In the absence of a normal distribution, the nonparametric Spearman's rank coefficient (r) was used. A direct close relationship of body weight and BMI with WC and HC ($r = 0.76-0.88$; $p < 0.001$), as well as between WC and HC in the examined women ($r = 0.74$; $p < 0.001$) was established. It was found that SBP was moderately directly related to WC ($r = 0.38$; $p < 0.05$), and HDL cholesterol was inversely correlated with WC ($r = -0.40$; $p < 0.05$), as well as cholecalciferol concentration had a LDL-C negative association with BMI, WC and HC ($r = -0.41/-0.38$; $p < 0.05$), respectively.

Table 2. Clinical and metabolic parameters of patients considering severity of essential arterial hypertension, $M \pm m$

Parameters	Patients with EAH with high normal BP	Patients with 1 st degree of BP elevation	Patients with 2 nd , 3 rd degrees of BP elevation
SBP, mm Hg	130.00 ± 1.44	145.32 ± 0.95 $p < 0.001$	168.94 ± 1.20 $p, p_1 < 0.001$
DBP, mm Hg	84.44 ± 1.76	90.16 ± 0.63 $p = 0.012$	100.93 ± 1.18 $p, p_1 < 0.001$
BMI, kg/m ² (male)	32.40 ± 3.64	27.30 ± 0.85	33.40 ± 1.86 $p_1 = 0.01$
BMI, kg/m ² (female)	35.10 ± 1.83	30.80 ± 1.19 $p = 0.047$	31.70 ± 1.25
WC, cm	105.90 ± 3.26	97.60 ± 1.87 $p = 0.04$	106.00 ± 2.52 $p_1 = 0.009$
HC, cm	116.70 ± 3.87	108.30 ± 1.70 $p = 0.053$	113.70 ± 2.00 $p_1 = 0.045$
Glucose, mmol/L	7.30 ± 0.71	6.72 ± 0.51	7.63 ± 0.62
TC, mmol/l	5.90 ± 0.52	5.60 ± 0.21	5.80 ± 0.24
TG, mmol/l	1.90 ± 0.25	1.83 ± 0.19	2.19 ± 0.19
HDL-C, mmol/l	1.30 ± 0.07	1.28 ± 0.05	1.20 ± 0.05
LDL-C, mmol/l	4.40 ± 0.50	4.10 ± 0.16	4.43 ± 0.27
Ionized blood Ca^{2+} , mmol/l	1.18 ± 0.02	1.18 ± 0.01	1.16 ± 0.01
Cholecalciferol, ng/ml	23.70 ± 1.60	21.68 ± 1.30	20.40 ± 0.82 $p = 0.048$
Parathyroid hormone, pg/ml	54.30 ± 2.09	62.20 ± 6.50	61.50 ± 5.01 $p = 0.05$

Notes: p — significance of differences in indicators compared to the patients with high normal BP; p_1 — the probability of differences in indicators compared to the patients with 1st degree of BP elevation.

The correlation matrix of lipid spectrum, metabolic and hormonal parameters with anthropometric and hemodynamic data is shown in Table 4. A strong direct correlation was found between TC and LDL-C ($r = 0.93$; $p < 0.001$), which is logical and quite obvious. At the same time, HDL-C was inversely moderately correlated with TG ($r = -0.41$; $p < 0.001$).

The association of cholecalciferol and PTH with the selected anthropometric, demographic, metabolic parameters is shown in Table 5. The level of cholecalciferol in the blood was significantly associated with body weight ($F = 6.48$; $p = 0.013$), height ($F = 4.33$; $p = 0.04$), WC ($\chi^2 = 15.93$;

$p < 0.001$), glucose ($\chi^2 = 10.66$; $p = 0.001$), and HDL cholesterol ($F = 6.53$; $p = 0.012$). For PTH, a significant relationship was found only with the WC/HC ratio ($\chi^2 = 6.86$; $p = 0.032$).

Box plots showing the significant relationships for the numerical parameters of cholecalciferol levels with body weight, height, glucose concentration, and HDL-C are presented in Fig. 1–4.

The analysis of the relationship between the level of ionized calcium and other diagnostic parameters in the studied population of patients with EAH did not show reliability.

Table 3. Correlation matrix (R) of anthropometric, hemodynamic and metabolic parameters

Parameter	BMI	WC	HC	Ca ²⁺	Glucose
Age	0.17317	0.13619	0.09254	0.14501	0.33037
SBP	0.32478	0.37616	0.21065	-0.07248	0.26461
DBP	0.28693	0.34406	0.17884	-0.10269	0.22949
Body weight	0.86747	0.81690	0.72763	-0.08653	0.07714
Heigh	-0.19499	0.14615	-0.11166	-0.11835	-0.23566
BMI	1.0000	0.76457	0.82011	-0.01832	0.18546
WC	0.76457	1.0000	0.74198	-0.01231	0.15108
HC	0.82011	0.74198	1.00000	-0.01658	0.06781
Ca ²⁺	-0.01832	-0.01232	-0.01659	1.0000	-0.06362
Glucose	0.18546	0.151083	0.06780	-0.06362	1.00000
TC	0.04209	0.06795	0.06018	-0.04825	-0.06250
TG	0.22662	0.32539	0.18661	0.09399	0.12772
HDL-C	-0.22752	-0.39521	-0.18269	-0.02963	-0.17418
LDL-C	0.06482	0.14712	0.10199	-0.03383	-0.06324
Cholecalciferol	-0.37802	-0.40565	-0.39643	-0.11742	-0.21689
PTH	0.28488	0.25308	0.23467	0.21769	0.02129

Table 4. Correlation matrix (R) of lipid spectrum, metabolic and hormonal parameters with anthropometric and hemodynamic data

Parameter	TC	TG	HDL	LDL-C	Cholecalciferol	PTH
Age	-0.08286	0.00908	-0.12176	-0.0943	-0.1318	0.15213
SBP	0.09883	0.17887	-0.25421	0.15419	-0.26088	0.04076
DBP	0.11434	0.16846	-0.25942	0.17631	-0.22095	0.06134
Body weight	0.02706	0.29708	-0.29234	0.08547	-0.25794	0.21845
Heigh	-0.04911	0.13987	-0.11496	0.01489	0.22699	-0.09172
BMI	0.04209	0.22662	-0.22752	0.06482	-0.37802	0.28488
WC	0.06794	0.32539	-0.39521	0.14712	-0.40569	0.25309
HC	0.06017	0.18661	-0.18269	0.10199	-0.39643	0.23467
Ca ²⁺	-0.04824	0.09399	-0.02963	-0.03383	-0.11742	0.21769
Glucose	-0.06250	0.12772	-0.17418	-0.06324	-0.21689	0.02129
TC	1.00000	0.22660	0.30292	0.93405	-0.10389	-0.10952
TG	0.22660	1.00000	-0.41330	0.18499	-0.27090	0.01780
HDL-C	0.30291	-0.41331	1.0000	0.07816	0.22587	-0.13333
LDL-C	0.93405	0.18499	0.07816	1.0000	-0.08787	-0.11938
Cholecalciferol	-0.10389	-0.27090	0.22587	-0.08787	1.0000	-0.29314
PTH	-0.10952	0.01780	-0.13333	-0.11938	-0.29314	1.0000

Table 5. Relationship of cholecalciferol and parathyroid hormone with selected anthropometric, demographic and metabolic parameters

Parameters	Cholecalciferol		PTH	
	Test	p	Test	p
Sex	$\chi^2 = 0.54$	0.4626	$\chi^2 = 0.46$	0.7933
Age	Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 1.16$)	0.2818	Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 4.31$)	0.1156
Body weight	ANOVA (F = 6.48)	0.0126*	ANOVA (F = 1.0)	0.373
Height	ANOVA (F = 4.33)	0.0402*	Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 0.93$)	0.6273
DM2	$\chi^2 = 0.39$	0.5322	$\chi^2 = 1.47$	0.4793
Smoking	$\chi^2 = 1.72$	1	$\chi^2 = 1.21$	0.547
WC	$\chi^2 = 15.93$	0.00035*	$\chi^2 = 4.43$	0.3506
WC/HC	$\chi^2 = 0.57$	0.4554	$\chi^2 = 6.86$	0.0324*
Heredity	$\chi^2 = 0.13$	0.7135	$\chi^2 = 1.86$	0.3948
Ca ²⁺	$\chi^2 = 0.91$	0.6338	$\chi^2 = 4.58$	0.3336
Glucose	Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 10.66$)	0.0011*	Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 1.59$)	0.4523
TC	ANOVA (F = 0.40)	0.53	ANOVA (F = 0.49)	0.61
TG	Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 3.20$)	0.07366	Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 0.54$)	0.7627
HDL-C	ANOVA (F = 6.53)	0.0122*	Kruskal-Wallis ($\chi^2 = 1.94$)	0.3794
LDL-C	ANOVA (F = 1.10)	0.298	ANOVA (F = 0.69)	0.504
Cholecalciferol	–	–	$\chi^2 = 2.26$	0.3237
PTH	$\chi^2 = 2.26$	0.3237	–	–

Notes: * — significance of association between parameters.

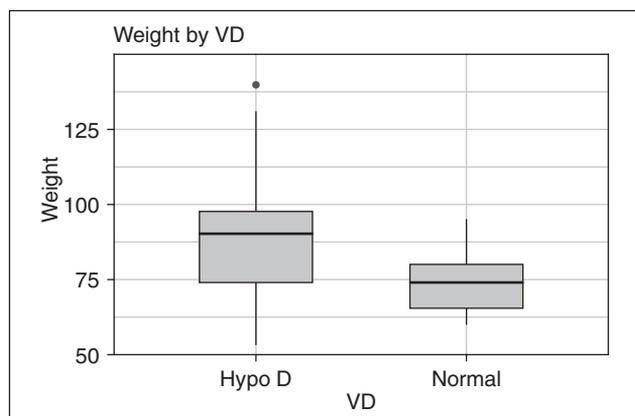


Figure 1. Relationship between body weight and blood cholecalciferol levels

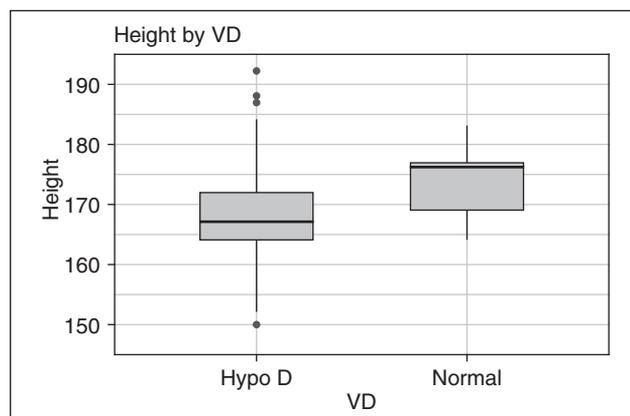


Figure 2. Relationship between body height and blood cholecalciferol levels

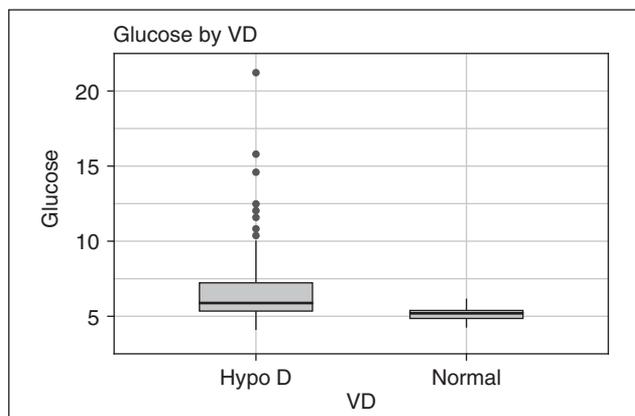


Figure 3. Relationship between glucose and blood cholecalciferol levels

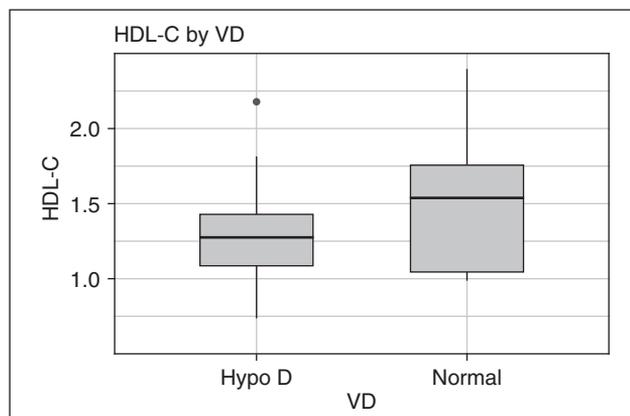


Figure 4. Relationship between HDL-C and blood cholecalciferol levels

Discussion

In the risk stratification of patients with EAH, the assessment of hypertension-mediated organ damage is of great importance. More than 50 % of patients with hypertension have additional CVR [5]. The most common are diabetes mellitus (15–20 %), dyslipidemia (elevated LDL-C and TG — 30 %), overweight and obesity (40 %), hyperuricemia (25 %) and metabolic syndrome (40 %), as well as bad habits. The likelihood of developing ischemic, cerebrovascular, or renal diseases in patients with EAH increase proportionally with the presence of one or more additional cardiovascular risk factors [, 15, 16]. Other factors such as age (> 65 years), gender (men > women), heart rate (> 80 beats/min), high pulse pressure in the elderly (≥ 60 mm Hg), weight gain, diabetes mellitus, high LDL-C, TG, family history of CVD, family history of hypertension, early menopause, smoking, psychosocial factors also contribute to CVR. The results of our study confirm the data of researchers on the strong association of hypovitaminosis D with high blood pressure [17–19]. Liu L. et al. also confirmed the correlation of metabolic and molecular disorders with the development and severity of hypertension.

The results of our study, correlation and ANOVA analyses complement the scientific data that the development and course of EAH is characterized by clinical changes and metabolic disorders that are nonlinearly exacerbated by the severity of hypertension. In addition, we have identified certain associations and predictors of the pathology development that are independent risk factors for severe EAH, which complexly interact with environmental conditions, lifestyle, burdened heredity and require larger-scale research and further study [20–23].

Conclusions

The development and course of EAH is characterized by clinical, hemodynamic, and metabolic abnormalities that are nonlinearly exacerbated with the severity of hypertension: in EAH of 2nd and 3rd degrees, SBP and DBP levels increase by 16.25 and 11.95 % ($p < 0.001$), which is associated with a decrease in HDL-C concentration by 14.89 % ($p = 0.048$) and hyperglycemia by 45.69 % ($p < 0.001$); BMI increases, significantly only in women, by 23.11 % ($p < 0.01$); an increase in BP is associated with a decrease in blood cholecalciferol and an increase in PTH concentration, but only in patients with EAH of 2nd and 3rd degrees BP elevation — by 13.92 % ($p = 0.048$) and 13.26 % ($p = 0.05$), respectively.

Correlation analysis showed a direct relationship between body weight and WC/HC ($r = 0.76–0.88$; $p < 0.001$); SBP is moderately directly correlated with WC ($r = 0.38$; $p < 0.05$); TC is strongly associated with LDL-C ($r = 0.93$; $p < 0.001$), HDL-C is inversely associated with WC ($r = -0.40$; $p < 0.05$) and TG levels ($r = -0.41$; $p < 0.001$), and cholecalciferol concentration was negatively borderline associated with BMI, WC/HC ($r = -0.41/-0.38$; $p < 0.05$).

ANOVA analysis confirmed that the level of plasma cholecalciferol was associated with body weight ($F = 6.48$; $p = 0.013$), height ($F = 4.33$; $p = 0.04$), WC ($\chi^2 = 15.93$; $p < 0.001$), blood glucose ($\chi^2 = 10.66$; $p = 0.001$) and HDL ($F = 6.53$; $p = 0.012$). A reliable relationship between parathyroid hormone and WC/HC ratio was found ($\chi^2 = 6.86$; $p = 0.032$).

References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- World Health Organization Hypertension (accessed on 30 August 2021). Available from: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/hypertension>.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, et al. Worldwide Trends in Hypertension Prevalence and Progress in Treatment and Control from 1990 to 2019: A Pooled Analysis of 1201 Population-Representative Studies with 104 Million Participants. *Lancet*. 2021;398:957–980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
- Kuwabara M, Kuwabara R, Niwa K, Hisatome I, et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients*. 2018;10(8):1011. doi: 10.3390/nu10081011.
- Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, et al.; MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*. 2012 Nov;60(5):1117–23. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for arterial hypertension. Order of the Ministry of Health of Ukraine of 24.05.2012 No. 384. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2012. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v038428212#Text>.
- Semianiv M, Sydoruk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, et al. Metabolic and hormonal prognostic markers of essential arterial hypertension considering the genes polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2021;28(3):284–291. Available from: <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>.
- Repchuk Y, Sydoruk LP, Sydoruk AR, et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(10):715–720. doi: 10.4149/BLL_2021_114.
- Sydorchuk L, Dzhuryak V, Sydoruk A, et al. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocrine Regulations*. 2020;54(3):217–226. doi: 10.2478/enr-2020-0024.
- Hnizdiukh R, Shmanko V. Gene polymorphism among residents of Ternopil region afflicted with essential arterial hypertension. *Medical Science of Ukraine (MSU)*. 2021;17(4). doi: 10.32345/2664-4738.4.2021.04.
- Semianiv MM, Sydoruk LP, Dzhuryak VS, et al. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. *J Med Life*. 2021;14(6):782–789. doi: 10.25122/jml-2021-0018.
- Sydorchuk A, Sydoruk L, Gutnitska A, et al. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology and Biophysics*. 2023;42(2):179–190. doi: 10.4149/gpb_2022060.
- Ta N, Liu M, Wang Y, Zeng F, Nie F, et al. Association of polymorphisms in endothelial dysfunction-related genes with susceptibility to essential hypertension in elderly Han population in Liaoning province, China. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Sep 24;22(3):895–901. doi: 10.31083/j.rcm2203096.
- Voroniuk K, Sydoruk L, Repchuk Yu, Sydoruk A, Sydoruk R, Iftoda O. Novel Genetics and Humoral Prognostic Markers of Left

Ventricle Hypertrophy in Hypertensive Patients. *Journal of Medical Sciences*. 2024 Jan-Feb;44(1):18–25. doi: 10.4103/jmedsci.jmedsci_66_23.

16. Semianiv M, Sydorchuk L. Clinical and metabolic parameters, Ca²⁺, parathormone depending on serum 25(OH)D concentration in hypertensive patients in the West-Ukrainian population. *J Educ Health Sport*. 2021 Dec 14;11(12):150–7. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/36478>.

17. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(8):63. doi: 10.1007/s11906-019-0964-5.

18. Karadeniz Y, Özpamuk-Karadeniz F, Ahbab S, Ataoğlu E, Can G. Vitamin D Deficiency Is a Potential Risk for Blood Pressure Elevation and the Development of Hypertension. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 25;57(12):1297. doi: 10.3390/medicina57121297.

19. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 23;24(20):15485. doi: 10.3390/ijms242015485.

20. Liu L, Lei J, Zhang L, et al. A multiethnic association analysis of hyperuricaemia with cardiovascular risk in rural and urban areas in Chinese adults. *Sci Rep*. 2021 Dec 3;11(1):23362. doi: 10.1038/s41598-021-02740-y.

21. Liu L, Quang ND, Banu R, et al. Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study. *PLoS One*. 2020 Mar 5;15(3):e0229665. doi: 10.1371/journal.pone.0229665.

22. Zhdan V, Volchenko H, Babanina M, et al. The problem of timely diagnosis of primary hyperaldosteronism. Clinical case. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(6):464–468. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1318.

23. Marushchak M, Mazur L, Krynytska I. Insulin receptor substrate-1 gene polymorphism and lipid panel data in type 2 diabetic patients with comorbid obesity and/or essential hypertension. *Endocr Regul*. 2023;57(1):1–11. doi: 10.2478/enr-2023-0001.

Received 17.04.2024

Revised 11.06.2024

Accepted 17.06.2024 ■

Information about authors

Marianna Semianiv, PhD in Medicine, Assistant, Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: m.semianiv@bsmu.edu.ua; phone: +380 (95) 941-91-25; <https://orcid.org/0000-0003-4169-7142>

Larysa Sydorchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: lsydorchuk@ukr.net; phone: +380 (99) 149-39-66; <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Yuliia Yarynych, PhD in Medicine, Assistant, Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: yulia_yarynych@bsmu.edu.ua; phone: +380 (99) 036-92-05; <https://orcid.org/0000-0002-9599-038X>

Sai Praveen Daruvuri, Internal Medicine Resident at St. Mary's General Hospital, Passaic, New Jersey, USA; e-mail: praveenzz39@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6789-583X>

Svitlana Semenenko, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Ya.D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: semenenko.svitlana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6124-1938>

Oleh Sydorchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleg.sydorchuk0@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6209-1353>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. M.M. Semianiv — study concept and design, data extraction, quality assessments, analysis of data, drafting of the manuscript, critical revision; L.P. Sydorchuk — study concept and design, data extraction, quality assessments, analysis of data, drafting of the manuscript, analysis and interpretation of the descriptive data; Yu.M. Yarynych — data extraction, quality assessments, analysis of data, analysis and interpretation of the descriptive data; S.B. Semenenko, Sai Praveen Daruvuri — quality assessments, analysis of data; O.I. Sydorchuk — analysis and interpretation of the descriptive data. All authors have read and approved the final manuscript.

Сем'янів М.М.¹, Сидорчук Л.П.¹, Яринич Ю.М.¹, Sai Praveen Daruvuri², Семененко С.Б.¹, Сидорчук О.І.³

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² St. Mary's General Hospital, Passaic, New Jersey, USA

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Зв'язок холекальциферолу і паратгормону з метаболічними порушеннями у хворих на артеріальну гіпертензію

Резюме. Актуальність. Есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) — складне, багатофакторне й полігенне захворювання. Незважаючи на ефективні заходи з контролю та модифікації традиційних чинників ризику, його ступінь залишається значним. **Метою дослідження** було оцінити зміни клінічних показників і проаналізувати взаємозв'язок паратгормону, холекальциферолу з антропометричними, метаболічними параметрами у хворих на ЕАГ. **Матеріали та методи.** У дослідження типу «випадок — контроль» було залучено 100 осіб з ЕАГ та ураженням органів-мішеней (друга стадія), помірним, високим, дуже високим серцево-судинним ризиком. Контрольну групу становили 60 здорових осіб, порівнянних за статтю й віком. Критерій Пірсона використовували для визначення зв'язку між параметрами у випадку категоріальних змінних; дисперсійний аналіз (ANOVA) — коли одна зі змінних є категорійною, а інша — числовою (інтервальною); непараметричний критерій Крускала — Уолліса — у випадку ненормального розподілу масиву. **Результати.** Розвиток і перебіг ЕАГ характеризуються клінічними, гемодинамічними, метаболічними порушеннями, які нелінійно посилюються зі збільшенням тяжкості гіпертензії. Кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між

масою тіла та співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) ($r = 0,76-0,88$; $p < 0,001$); систолічний артеріальний тиск помірно прямо корелює з ОТ ($r = 0,38$; $p < 0,05$); рівень загального холестерину сильно асоційований з умістом холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($r = 0,93$; $p < 0,001$), рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) обернено асоційований з ОТ ($r = -0,40$; $p < 0,05$) і вмістом тригліцеридів ($r = -0,41$; $p < 0,001$), а концентрація холекальциферолу негативно пов'язана з індексом маси тіла, співвідношенням ОТ/ОС ($r = -0,41/-0,38$; $p < 0,05$). Аналіз ANOVA підтвердив зв'язок холекальциферолу плазми з масою тіла ($F = 6,48$; $p = 0,013$), зростом ($F = 4,33$; $p = 0,04$), ОТ ($\chi^2 = 15,93$; $p < 0,001$), рівнем глюкози крові ($\chi^2 = 10,66$; $p = 0,001$) та ХС-ЛПВЩ ($F = 6,53$; $p = 0,012$). Установлено вірогідний зв'язок між умістом паратгормону й співвідношенням ОТ/ОС ($\chi^2 = 6,86$; $p = 0,032$). **Висновки.** У хворих на ЕАГ рівень холекальциферолу в плазмі вірогідно корелює з масою тіла, зростом, ОТ, рівнем глюкози, ХС-ЛПВЩ. Паратгормон має прямий зв'язок зі співвідношенням ОТ/ОС.

Ключові слова: есенціальна артеріальна гіпертензія; холекальциферол; паратгормон; метаболічні показники; зв'язок

O.O. Mazur, N.V. Pashkovska, O.H. Plaksyvyi, I.O. Tsaryk,
I.V. Kalutskyi, N.M. Kaspruk, Ya.M. Teleki
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Effectiveness of probiotic therapy in chronic purulent maxillary sinusitis in patients with type 1 diabetes mellitus

Abstract. Background. The problem of chronic purulent maxillary sinusitis (CPMS) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) is relevant due to the increased risk of infections, complicated course of the disease, impact on quality of life, frequency of relapses, economic burden and the need for a multidisciplinary approach to treatment. Exploring new therapies, such as probiotics, may improve treatment efficacy and quality of life in patients with T1DM. The purpose of the work was to study the effectiveness of probiotic therapy in the comprehensive treatment of patients with CPMS and concomitant T1DM. **Materials and methods.** Patients with CPMS were under our supervision, some of them had concomitant decompensated T1DM. A number of patients received a standard course of therapy with a multiprobiotic, others — without a probiotic. In some cases, the exacerbation of CPMS was not accompanied by other pathologies. All patients underwent an otolaryngological examination and assessment of the intestinal microbiome before and after treatment. Integral hematological coefficients and spectrophotometric determinations of middle mass molecules were used. **Results.** In patients with CPMS and T1DM, dysbiosis of the large intestine and endogenous intoxication were observed, which is associated with a decrease in the general resistance of the body. Probiotic therapy in case of CPMS in patients with T1DM has a number of potential advantages, since this type of diabetes complicates the course of many diseases due to weakened immunity and increased susceptibility to infections. Chronic sinusitis in patients with T1DM can be particularly difficult, and conventional treatments do not always provide the desired results. The practical significance of the obtained results is that in order to achieve the maximum effect of probiotic therapy for a certain nosology, it is important to choose probiotics containing specific strains of bacteria that have proven their effectiveness in clinical studies. **Conclusions.** The results of treatment with a multiprobiotic showed significant effectiveness: a decrease in the level of endogenous intoxication, stimulation of factors of non-specific resistance and influence on conditionally pathogenic microflora.

Keywords: sinusitis; probiotic; diabetes mellitus; colon microbiome; hematological indices; middle mass molecules

Introduction

Rhinosinusitis is a common disease in most countries of the world, which causes a significant burden on the health care systems [1, 2]. Specifically, it affects approximately 1 of 8 adults in the USA, accounting more than 30 million diagnoses per year. Meanwhile, the direct costs of treating acute and chronic sinusitis exceed \$11 billion per year, with additional costs due to lost work capacity, reduced work efficiency, and reduced quality of life [3].

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a serious health problem, which is registered in about 5–12 % of the population [4, 5]. This disease is characterized by phenotypic heterogeneity and multifactorial mechanisms of development [6]. Both innate and adaptive immunity contribute to the heterogeneous inflammatory pathogenesis of CRS, which is driven by genetic predisposition, environmental factors, and the microbiome [7, 8].

Recently, there are more and more evidence that diabetes mellitus (DM) is one of the leading predictors of the

development and progression of inflammatory processes in the paranasal sinus. In particular, diabetes is registered in about 50 % of patients with invasive fungal rhinosinusitis [9]. In patients with CRS on the background of DM, a typical histopathological feature is an increase in fungal elements, including atypical ones [10, 11].

According to the literature data, there are isolated reports about the peculiarities of the ENT pathology in patients with type 1 DM (T1DM), the analysis of which indicates the need for an in-depth study of the clinic, pathogenesis, and principles of treatment of purulent diseases of the paranasal sinuses (PNS) with the background of T1DM [12–14].

It is known that the metabolic processes in case of DM undergo significant changes, affecting the adaptive capabilities of the body and determining the degree of its immunoreactivity, which makes patients with this disease, especially T1DM, extremely vulnerable to infectious pathological processes [15]. At the same time, infectious and inflammatory diseases in patients with T1DM are accompanied by pronounced endogenous intoxication. On the other hand, patients with DM who suffering from an infectious disease or dehydration are more likely to require hospitalization than those without diabetes, including due to decompensation of the underlying disease [16, 17].

In recent years, the important role of intestinal dysbiosis in the development and progression of chronic infectious processes in T1DM has been actively discussed [18, 19]. In addition, it was established that the clinical symptoms of T1DM are directly related to the composition of the intestinal microbiota [20]. Intestinal dysbiosis is accompanied by a violation of the population level of bifido-, lacto-, and eubacteria [21], so one of the ways to impact such infections is the use of probiotics — live microbes, in particular lactobacilli, which can be used as an alternative or supplement to antimicrobial drugs. In recent years, it has gained considerable popularity.

The purpose of the work was to study the effectiveness of probiotic therapy in the complex treatment of patients with CPMS and concomitant T1DM.

Materials and methods

We monitored 46 patients with the age from 19 to 42 years. 26 of them were diagnosed with CPMS and decompensated T1DM, 16 of which received a standard course of therapy with the inclusion of the multiprobiotic drug symbiter in the treatment complex (main group), 10 patients received a similar standard course of therapy without a probiotic (control group). The multiprobiotic was recommended to be used against the background of basic therapy (antibiotics, desensitizing, secretolytic agents; locally — decongestants, endonasal corticosteroids, elimination-irrigation therapy with saline solutions and sanitation of the nasal cavity and PNS by the method of moving fluid according to Proetz) 1 bottle/sachet 1 time per day for 14 days. Exacerbation of CPMS without accompanying pathology was diagnosed in 20 patients (comparison group).

The dynamics of subjective and objective data before and after treatment were evaluated according to the following criteria: deterioration of nasal breathing, nasal discharge,

headache, deterioration of general well-being, pain in sinus projection, nasal breathing condition, changes in the mucous membrane of the nasal cavity, nature of contents of nasal passages, the character of the lavage fluid of the maxillary sinuses.

All patients underwent a standard otolaryngological examination, endovideorhinoscopy, X-ray of PNS, general blood and urine analysis, blood analysis for spectrophotometric determination of middle mass molecules (MMM). The method is based on the precipitation of high-molecular-weight peptides and proteins of biological fluids using trichloroacetic acid and the quantitative determination of MMM in the supernatant obtained by centrifugation by absorption in a monochrome stream of light at a wavelength of 254 and 280 nm. Accordingly, MMM1 (254 nm — identified nucleoprotein component) and MMM2 (280 nm — products of protein proteolysis) [23].

To assess the adaptive and general reactive potential of patients, integral hematological coefficients were used: leukocyte index (LI), which reflects the balance of the humoral and cellular links of the immune system; modified leukocyte intoxication index B.A. Reiss (LII), as an indicator of tissue degradation and endogenous intoxication; and the leukocyte shift index (LSI), which increases with the activation of inflammatory processes and impaired immunological reactivity. The reactive response of neutrophils was evaluated by the degree of violations of each indicator that characterizes the patient's immune status. Integral hematological indices were calculated using a specially developed computer program [24].

Bacteriological and mycological methods were used to examine the contents of the colon cavity. The results were taken into account only when the time from taking the fresh material to the beginning of the bacteriological examination was a little more than two hours. Optimal nutrient medium for each taxon were used for the growth and reproduction of microorganisms.

Isolation and identification of pure cultures of microorganisms was carried out according to the generally recognized conventional method (conventional culture and identification by biochemical reaction) [25, 26] using methods of cultivation of obligate anaerobic and facultative anaerobic bacteria [27, 28].

All patients had concomitant T1DM. In 3 subjects, the duration of the disease before inclusion in the study was less than five years (3.48 ± 0.76 years), in 9 people DM lasted 6–10 years (7.92 ± 0.76 years), and 14 people had diabetes for more than 10 years (17.30 ± 1.14 years). In the vast majority of patients, indicators of carbohydrate metabolism indicated decompensation of the disease. The average glycated hemoglobin level (HbA_{1c}) was 10.00 ± 0.92 %.

The obtained digital results of clinical, microbiological, biochemical and immunological studies were developed using the methods of variational statistics. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Microsoft Excel statistical analysis package. The probability of the difference between the average quantitative value of two samples was determined by the Student's coefficient. The estimate of the probability of the difference was determined by $p < 0.05$.

Results

Analyzing the manifestations of the objective symptoms of the disease in the dynamics of complex treatment (Table 1), it can be noted that nasal breathing was restored in all the examined groups almost equally, while the pathological content in the nasal passages changed to a mucous character in the majority of patients of the main group and deterioration of general well-being was also noted less in the main group.

It should be note that during the treatment, the intensity of the manifestation of the main symptoms in both groups decreases, and 3 months after the treatment positive dy-

namics remain in the patients who were treated with the probiotic drug.

Based on the isolation and identification of microorganisms, the establishment of changes in the taxonomic composition, population level, and microecological parameters of the colon microbiome, the state of the colon microbiome of patients with CPMS and T1DM in the dynamics of complex treatment with the use of probiotics was determined (Table 2).

The data obtained allow us to state that in case of CPMS and T1DM intestinal dysbacteriosis/dysbiosis develops in all patients, mainly II (78 %) and III degree (22 %) due to the

Table 1. Dynamics of objective data in patients with chronic purulent maxillary sinusitis before and after treatment, n (%)

Signs of an objective otorhinolaryngological examination		Groups	
		I (n = 16)	II (n = 10)
Before treatment			
Nasal breathing	Not obstructed	–	–
	Moderately obstructed	2 (13.3)	1 (10.0)
	Significantly obstructed	9 (60.0)	5 (50.0)
	Practically absent	4 (26.7)	4 (40.0)
Mucous membrane of the nasal cavity	Pale pink	–	–
	Congestively hyperemic	16 (100.0)	10 (100.0)
	Moderately swollen	11 (73.3)	6 (60.0)
	Significantly swollen	4 (26.7)	4 (40.0)
The content of the nasal passages	Purulent	2 (13.3)	1 (10.0)
	Mucopurulent	8 (53.3)	6 (60.0)
	Mucus	5 (33.3)	3 (30.0)
After treatment (10th day)			
Nasal breathing	Not obstructed	12 (80.0)	6 (60.0)
	Moderately obstructed	3 (20.0)	4 (40.0)
	Significantly obstructed	–	–
	Practically absent	–	–
Mucous membrane of the nasal cavity	Pale pink	8 (53.3)	3 (30.0)
	Congestively hyperemic	7 (46.7)	7 (70.0)
	Moderately swollen	2 (13.3)	2 (20.0)
	Significantly swollen	1 (6.7)	2 (20.0)
The content of the nasal passages	Purulent	–	1 (10.0)
	Mucopurulent	1 (6.7)	2 (20.0)
	Mucus	2 (13.3)	1 (10.0)
After treatment (3 months)			
Nasal breathing	Not obstructed	12 (80.0)	4 (40.0)
	Moderately obstructed	3 (20.0)	6 (60.0)
	Significantly obstructed	–	–
	Practically absent	–	–
Mucous membrane of the nasal cavity	Pale pink	8 (53.3)	4 (40.0)
	Congestively hyperemic	7 (46.7)	6 (60.0)
	Moderately swollen	2 (13.3)	4 (40.0)
	Significantly swollen	1 (6.7)	1 (10.0)
The content of the nasal passages	Purulent	–	–
	Mucopurulent	–	3 (30.0)
	Mucus	2 (13.3)	2 (20.0)

elimination and pronounced deficiency of autochthonous beneficial bacteria, which negatively affects the course of the disease. In 85 % of patients with CPMS without accompanying pathology develop intestinal dysbiosis I degree, and 15 % have no dysbiotic changes.

Characterizing the large intestine microbiome, it can be seen that the total number of *E.coli* ($< 10^6 - 2 \times 10^8$) decreased by 50 % in patients with CPMS and T1DM who were treated with probiotics (main group). In patients of the control group, the number of *E.coli* after treatment decreased by only 10 %. As for conditionally pathogenic microorganisms ($> 10^4$), their number decreased by 56 % in patients of the main group after treatment, and by 30 % in patients of the control group, respectively.

Regarding staphylococcus ($> 10^4$): in patients of the main group (with the use of a probiotic drug in treatment) total number before treatment was 4 (25 %), after treatment no colonies were detected; in patients of the control group (treatment without probiotic) after treatment 10 % less staphylococcus was detected, compared to its amount before treatment.

The total number *Candida* fungi ($> 10^3$) in patients with CPMS and T1DM who were treated with a probiotic (main group) before treatment was 3 (18.75 %), after treatment — 0. In patients of the control group the number of *Candida* fungi decreased by 10 % after treatment.

These results prove the effectiveness of the use of a multi-probiotic drug in the complex therapy of patients with CPMS and T1DM.

It is known that probiotic drugs have a therapeutic effect not only due to the direct effect on opportunistic microflora, but also due to the stimulation of factors of non-specific resistance.

During the analyzing of the changes in the integral indicators of the main populations of immunocompetent cells of peripheral blood in patients with CPMS and T1DM, statistically significant differences were established compared to the indicators of patients with CPMS without concomitant pathology (Table 3).

Thus, LII in patients with T1DM probably increases 1.7 times, which, in our opinion, is associated with a significant decrease of the number of eosinophils and band neutrophils, a moderate decrease in lymphocytes against the background of an increase in segmented neutrophils. A decrease in the number of eosinophilic leukocytes, which have a detoxification functional focus, and lymphocytes is considered as a sign of immune suppression.

LSI increased significantly by 4 times, which indicates an increase in autointoxication and a violation of immunological reactivity in patients with CPMS and T1DM.

Table 2. Characteristics of the colon microbiome in patients with chronic purulent maxillary sinusitis and type 1 diabetes mellitus before and after treatment with probiotics, n (%)

Detected microorganisms	Patients with CPMS and T1DM (treatment with probiotic) (n = 16)		Patients with CPMS and T1DM (treatment without probiotic) (n = 10)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
The total number of <i>E.coli</i> ($< 10^6 - 2 \times 10^8$)	10 (62.5)	2 (12.5)	9 (90)	8 (80)
Conditionally pathogenic microorganisms ($> 10^4$)	11 (68.75)	2 (12.5)	10 (100)	7 (70)
Hemolyzing <i>Escherichia coli</i> (<i>E.coli</i> Hly ⁺)	2 (12.5)	0	2 (20)	1 (10)
Staphylococci ($> 10^4$)	4 (25)	0	2 (20)	1 (10)
<i>Escherichia coli</i> with weakly expressed enzymatic properties (<i>E.coli</i> Lac ⁻)	5 (31.25)	1 (6.25)	5 (50)	3 (30)
Bifidobacteria ($< 10^8$)	9 (56.25)	1 (6.25)	7 (70)	5 (50)
<i>Candida</i> fungi ($> 10^3$)	3 (18.75)	–	3 (30)	2 (20)
Lactobacilli ($< 10^6$)	13 (81.25)	2 (12.5)	8 (80)	5 (50)

Table 3. Changes in integral indicators of peripheral blood leukocytes and average mass molecules in patients with chronic purulent maxillary sinusitis and type 1 diabetes mellitus before and after treatment with probiotics ($p < 0.05$)

Indicator	Patients with CPMS and T1DM (main group) (treatment with probiotic) (n = 16)		Patients with CPMS and T1DM (control group) (treatment without probiotic) (n = 10)		Patients with CPMS without concomitant pathology (comparison group) (n = 20)	Reference norm (practically healthy people)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment		
LI	0.64 ± 0.04	0.56 ± 0.02	0.64 ± 0.04	0.60 ± 0.02	0.56 ± 0.02	0.41 ± 0.03
LII	2.96 ± 0.13	1.78 ± 0.05	2.96 ± 0.13	2.14 ± 0.80	1.70 ± 0.05	(1.0 ± 0.5)–(1.6 ± 0.5)
LSI	2.14 ± 0.14	1.92 ± 0.16	2.14 ± 0.14	1.98 ± 0.22	1.94 ± 0.05	1.90 ± 0.56
MMM	0.51 ± 0.04	0.39 ± 0.04	0.51 ± 0.04	0.46 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.31 ± 0.05

Changes in the integral hematological indicators of peripheral blood leukocytes and average mass molecules in patients with CPMS and T1DM before and after treatment with the use of probiotics show a reliably positive effect of probiotics on the course of the disease.

The obtained results of treatment with the systemic use of probiotics in the complex therapy of patients with CPMS and T1DM according to clinical and bacteriological indicators, changes in integral hematological indicators of peripheral blood leukocytes and MMM prove the effectiveness of its therapeutic effect in complex use, not only the effect on conditionally pathogenic microflora, but also due to the reduction of endogenous intoxication indicators and stimulation of factors of non-specific resistance.

Discussion

In previous studies we established the peculiarities of the taxonomic composition, qualitative and quantitative microecological indicators of the macroorganism-microbiome ecosystem of the symbiotic microbiota of the large intestine in patients with CPMS and T1DM [29].

In the analysis of changes in the level of MMM in the peripheral blood of patients with CPMS associated with T1DM, statistically significant differences were established in comparison with CPMS without diabetes as well as healthy donors.

Suppression of microphagic immunoreactivity in patients with T1DM probably determines the defect of anti-infective immunity characteristic of this type of the disease [15]. The reference norm of the MMM level was 0.31 ± 0.05 c.u. The level of MMM in patients of the control group was 0.51 ± 0.04 c.u. before the treatment and 0.46 ± 0.02 c.u. after the treatment. In the main group of patients with CPMS and T1DM, the level of MMM was 0.51 ± 0.04 c.u. before the treatment and 0.39 ± 0.04 c.u. after the treatment and was significantly higher than in patients with CPMS without concomitant pathology — 0.33 ± 0.02 c.u. ($p < 0.001$), which also indicates pronounced endogenous intoxication in this category of patients.

In our opinion, probiotic therapy in case of CPMS in patients with T1DM has a number of potential advantages, since this type of DM complicates the course of many diseases due to weakened immunity and increased susceptibility to infections. Chronic sinusitis in patients with T1DM can be particularly difficult, and conventional treatments do not always provide the desired results. The practical significance of the obtained results is that in order to achieve the maximum effect of probiotic therapy for a certain nosology, it is important to choose probiotics containing specific strains of bacteria that have proven their effectiveness in clinical studies.

The main advantages of prescribing probiotics for patients with T1DM are:

— *Restoration of the microbiome.* Probiotics contribute to the restoration of the normal microflora of the nasopharynx and intestines, which can be disturbed by the frequent use of antibiotics and the general imbalance of the bacterial environment in patients with T1DM. A healthy microbiome can enhance local immunity and reduce the frequency of sinusitis recurrences.

— *Reduction of inflammation.* Probiotics have anti-inflammatory properties. They can help reduce the chronic inflammation that is the characteristic of purulent sinusitis, thereby improving the condition of the lining of the nasal sinuses.

— *Increase of immune response.* In patients with T1DM, the immune response may be weakened. Probiotics stimulate the immune system by increasing the activity of macrophages and other immune cells, which helps overcome infections more effectively.

— *Reducing the need for antibiotics.* Probiotic therapy can reduce the need for antibiotics, which is important for patients with T1DM, in whom frequent use of antibiotics can lead to the development of resistance and additional complications.

— *Improvement of general well-being.* Probiotics can have a positive effect on patients' overall well-being by improving digestion, reducing inflammation in the body, and promoting better blood glucose control.

— *Reducing the risk of fungal infections.* Probiotics can help prevent and treat fungal infections, which often occur in T1DM patients due to elevated blood glucose levels and a reduced immune response.

— *Psychosomatic benefits.* Reducing the frequency and intensity of chronic infections can improve the psycho-emotional state of patients, which is important for people with chronic diseases such as T1DM.

Thus, probiotic therapy may be an effective adjunctive treatment for CPMS in T1DM patients, promoting microbiome restoration, reducing inflammation, and improving the immune response.

Conclusions

In patients with chronic purulent maxillary sinusitis and type 1 diabetes mellitus, intestinal dysbiosis develops, due to the deficiency of autochthonous obligate bifido- and lactobacteria, and the increase of the population level of facultative conditionally pathogenic anaerobes.

In people with chronic purulent maxillary sinusitis and concomitant type 1 diabetes mellitus, endogenous intoxication develops, associated with dysfunction of the immune system and a decrease in the general resistance of the body, which is confirmed by the dynamics of changes in integral hematological coefficients and average mass molecules. At the same time, a decrease in non-specific immunoresistance is registered due to the microphagic link against the background of a deficiency of specific immune protection.

The effectiveness of the probiotic in the complex treatment of patients with chronic purulent maxillary sinusitis and type 1 diabetes mellitus is confirmed by the positive dynamics of clinical data, improvement of indicators of adaptation and reactive potential, as well as restoration of the biocenosis of the mucous membrane of the large intestine.

Prospects for further research. We consider the comparative studies of the adaptive reactions of the organism of patients with chronic purulent maxillary sinusitis and type 1 diabetes mellitus in the process of complex treatment with other means that have a positive effect on the large intestine microbiome to be promising.

References

1. Naclerio R, Mullol J, Stevens WW. A Decade of Clinical Advances in Chronic Rhinosinusitis: 2012–2022. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Jan;11(1):43–50. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.030.
2. Passali D, Passali GC, Piemonte M. et al. The management of chronic rhinosinusitis in clinical practice: An International Survey. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021 Jan–Feb;35(1, Suppl. 2):45–50. doi: 10.23812/21-1supp2-9.
3. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Apr;152(2 Suppl):S1–S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* doi: 10.4193/Rhin20.600.
5. Ceballos Cantu JC, Alobid I, Mullol J. Current evaluation and management of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022 Dec;18(12):1253–1263. doi: 10.1080/1744666X.2022.2128767.
6. Brar T, Marks L, Lal D. Insights into the epigenetics of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: a systematic review. *Front Allergy.* 2023 May 22;4:1165271. doi: 10.3389/falgy.2023.1165271.
7. Halderman A, Lane AP. Genetic and Immune Dysregulation in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017 Feb;50(1):13–28. doi: 10.1016/j.otc.2016.08.009.
8. Viksne RJ, Sumeraga G, Pilmane M. Antimicrobial and Defense Proteins in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Medicina (Kaunas).* 2023 Jul 6;59(7):1259. doi: 10.3390/medicina59071259.
9. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope.* 2013 May;123(5):1112–8. doi: 10.1002/lary.23912.
10. Talati VM, Brown HJ, Kim YJ, Allen-Proctor MK, Gattuso P, et al. Histopathologic Features of Chronic Rhinosinusitis in Diabetic Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Jul;169(1):157–163. doi: 10.1002/ohn.246.
11. Dudde F, Barbarewicz F, Zu Knyphausen A, Henkel KO. Chronic Maxillary Sinusitis Caused by an Aspergilloma in the Context of Inadequately Treated Type II Diabetes Mellitus. *In Vivo.* 2023 May–Jun;37(3):1379–1383. doi: 10.21873/invivo.13220.
12. Weinstock MS, Shaffer AD, Stapleton AL. Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients. *Am J Otolaryngol.* 2021 Sep–Oct;42(5):103016. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103016.
13. Diwaker J, Samaddar A, Konar SK, Bhat MD, Manuel E, et al. First report of COVID-19-associated rhino-orbito-cerebral mucormycosis in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Mycol Med.* 2021 Dec;31(4):101203.
14. Manji F, Lam JC, Meatherall BL, Church D, Missaghi B. Severe facial necrosis in a type 1 diabetic patient secondary to mucormycosis masquerading as an internal maxillary artery occlusion: a case report. *BMC Infect Dis.* 2019 Feb 22;19(1):184. doi: 10.1186/s12879-019-3822-9.
15. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018;41:513–521. doi: 10.2337/dc17-2131.
16. Christen U, Kimmel R. Chemokines as Drivers of the Auto-immune Destruction in Type 1 Diabetes: Opportunity for Therapeutic Intervention in Consideration of an Optimal Treatment Schedule. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Oct 19;11:591083. doi: 10.3389/fendo.2020.591083.
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S267–S278. doi: 10.2337/dc23-S016.
18. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine.* 2019;46:512–521. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.031.
19. Mokhtari P, Metos J, Babu PVA. Impact of type 1 diabetes on the composition and functional potential of gut microbiome in children and adolescents: Possible mechanisms, current knowledge, and challenges. *Gut Microbes.* 2021;13:1926841. doi: 10.1080/19490976.2021.1926841.
20. Zheng P, Li Z, Zhou Z. Gut microbiome in type 1 diabetes: A comprehensive review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34:e3043. doi: 10.1002/dmrr.3043.
21. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2023 Jul 28. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w.
22. Airola C, Severino A, Porcari S, Fusco W, Mullish BH, et al. Future Modulation of Gut Microbiota: From Eubiotics to FMT, Engineered Bacteria, and Phage Therapy. *Antibiotics (Basel).* 2023 May 8;12(5):868. doi: 10.3390/antibiotics12050868.
23. Pyndus VB, Pyndus TO. Content of middle mass molecules and erythrocyte intoxication index in blood while experimental allergic alveolitis under adrenalin myocardial injury and correction of the injury by thiotriazolone. *J Educ Health Sport [Internet].* 2015 Feb 28;5(2):319–25. Available from: <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/2701>.
24. Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxigenesis and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski.* 2023;51(3):207–215. doi: 10.36740/Merkur202303104.
25. Franco-Duarte R, Černáková L, Kadam S, Kaushik KS, Salehi B, et al. Advances in Chemical and Biological Methods to Identify Microorganisms — From Past to Present. *Microorganisms.* 2019 May 13;7(5):130. doi: 10.3390/microorganisms7050130.
26. Lagier JC, Hugon P, Khelaifia S, Fournier PE, La Scola B, Raoult D. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jan;28(1):237–64. doi: 10.1128/CMR.00014-14.
27. Gajdác M, Spengler G, Urbán E. Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics (Basel).* 2017 Nov 7;6(4):25. doi: 10.3390/antibiotics6040025.
28. Mikhieiev AO, Bendas VV, Sydorhuk LI, Yakovychuk ND, Sydorhuk II. Peculiarities of violation of the taxonomic composition in the contents of the colon cavity in chronic obstructive bronchitis. *International scientific and practical conference "Topical tendencies of science and practice".* Edmonton, Canada. 2021. 281–285.
29. Mazur OO, Pashkovska NV, Levytska SA, Plaksiviy OG, Kalusky IV, et al. Qualitative and quantitative composition of the microbiota of the contents of the colon cavity in patients with type 1 diabetes mellitus, patients with chronic purulent sinusitis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2015;2:37–42 (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2015_2_9.

Received 03.04.2024

Revised 14.06.2024

Accepted 17.06.2024 ■

Information about authors

Olha Mazur, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: mazur.olga@bsmu.edu.ua; phone: +380 (50) 566-64-66; <https://orcid.org/0000-0003-0927-1651>

Nataliia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com, pashkovska.natalija@bsmu.edu.ua; phone: +380 (50) 660-45-54; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Oleksandr Plaksvyvi, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: plaksvyvi.olexandr@bsmu.edu.ua; phone: +380 (50) 713-71-63; <https://orcid.org/0000-0002-7836-9188>

Iryna Tsaryk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; phone: +380 (99) 442-76-94; <https://orcid.org/0000-0002-5781-2558>

Ihor Kalutskiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Otolaryngology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kalutskiy.ihor@bsmu.edu.ua; phone: +380 (50) 713-71-63; <https://orcid.org/0000-0002-2369-3917>

Nataliia Kaspruk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: Kaspruk.Nataliia@bsmu.edu.ua; phone: +380 (50) 374-40-49; <https://orcid.org/0000-0001-9956-0574>

Yana Teleki, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: teleki.jana@bsmu.edu.ua; phone: +380 (50) 664-89-12; <https://orcid.org/0000-0001-6753-3467>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Mazur O.O., Pashkovska N.V. — concept and design, text writing, literature analysis; Plaksvyvi O.H., Tsaryk I.O., Kalutskiy I.V., Kaspruk N.M., Teleki Ya.M. — literature analysis, text writing, editing.

Мазур О.О., Пашковська Н.В., Плаксивий О.Г., Царик І.О., Калущкий І.В., Каспрук Н.М., Телекі Я.М.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ефективність пробіотичної терапії при хронічному гнійному верхньощелепному синуситі в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу

Резюме. *Актуальність.* Проблема хронічного гнійного верхньощелепного синуситу (ХГВС) у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) є актуальною через підвищений ризик інфекцій, ускладнений перебіг захворювання, вплив на якість життя, частоту рецидивів, економічний тягар та необхідність мультидисциплінарного підходу до лікування. Вивчення нових методів терапії, зокрема пробіотиків, може покращити ефективність лікування і якість життя пацієнтів із ЦД1. *Мета* нашого дослідження полягала у вивченні ефективності пробіотиків у комплексному лікуванні хворих із хронічним гнійним верхньощелепним синуситом на тлі супутнього цукрового діабету 1-го типу. *Матеріали та методи.* Під нашим наглядом перебували пацієнти з ХГВС, частина яких мала супутній ЦД1 у стані декомпенсації. Одні хворі отримували стандартний курс терапії з мультипробіотиком, інші — без пробіотика. У частини пацієнтів загострення ХГВС не супроводжувалося іншими патологіями. Усі хворі пройшли отоларингологічне обстеження та оцінку кишкового мікробіому до і після лікування. Використовувалися інтегральні гематологічні коефіцієнти й спектрофотометричне визначення молекул середньої

маси. *Результати.* У пацієнтів із ХГВС та ЦД1 спостерігалися дисбіоз товстого кишечника й ендогенна інтоксикація, що пов'язано зі зниженням загальної резистентності організму. Пробіотикотерапія при ХГВС в осіб із ЦД1 має низку потенційних переваг, оскільки цей тип діабету ускладнює перебіг багатьох захворювань через ослаблення імунітету та підвищену сприйнятливості до інфекцій. Хронічний синусит у пацієнтів із ЦД1 може бути особливо тяжким, і звичайні методи лікування не завжди дають бажані результати. Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що для досягнення максимального ефекту пробіотикотерапії при певній нозології важливо підібрати пробіотики, що містять штами бактерій, які підтвердили свою ефективність у клінічних дослідженнях. *Висновки.* Результати лікування з мультипробіотиком показали значну ефективність: зниження рівня ендогенної інтоксикації, стимуляцію факторів неспецифічної резистентності та вплив на умовно-патогенну мікрофлору.

Ключові слова: синусит; пробіотик; цукровий діабет; мікробіом товстої кишки; гематологічні індекси; молекули середньої маси

UDC 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1403>Esin Kavuran, Canturk Çapik, Muhammad Ali Aydin
Ataturk University, Erzurum, Turkey

Roy Adaptation Model-based adjustment scale in patients with type 2 diabetes: a scale development study

Abstract. Background. In order to prevent complications in diabetes mellitus, it is expected that the individual should regulate his diet and physical activity according to diabetes, apply medication correctly and monitor himself. Living with a chronic disease requires paying attention to bodily stimuli, carefully planning daily living activities, and developing new strategies. The purpose of this study is to develop a measurement tool based on the Roy Adaptation Model that measures the level of adherence to treatment in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods.** The methodologically planned study was conducted in 298 patients who applied to the Endocrinology Clinic of a university hospital between June 2018 and May 2019. Patient information form and draft scale were used to collect data. In the study, first of all, an item pool was created and sent to 10 experts for evaluation. The study, which was applied as a pilot to 30 participants, was then applied to the original sample. Confirmatory and explanatory factor analysis was used to determine the construct validity, and the suitability of the data set for analysis was evaluated with KMO and Bartlett tests. Cronbach's α coefficient and item-total correlations were used to determine the internal validity of the scale. Evaluation of the data was done with SPSS 17 and LISREL 8.8 package programs. **Results.** The KGI score of the item pool sent to 10 experts was determined as 0.90. As a result of expert opinion and pilot implementation, the number of items decreased to 52. KMO value of the scale was determined as 0.874, Bartlett value as $\chi^2 = 9040.243$, $p = 0.000$. It was found that the factor loads of all items of the scale were above 0.30, the total explained variance was 53.33 %, and it consisted of four sub-dimensions. In confirmatory factor analysis, it was determined as χ^2/SD 3.54, GFI 0.89, AGFI 0.87, CFI 1.00, RMSEA 0.079 and SRMR 0.080, and the number of items decreased to 39. The Cronbach's α coefficient of the scale with four sub-dimensions and 39 items is 0.899, and all item-total score correlations were positive. **Conclusions.** Roy Adaptation Model-based adjustment scale is a valid and reliable measurement tool that can be used to evaluate adherence to treatment in type 2 diabetes patients.

Keywords: diabetes mellitus; Roy Adaptation Model; scale

Introduction

The purpose of Roy Adaptation Model (RAM), one of the frequently used models/theories in nursing, is to accelerate, improve and increase the adaptation processes of individuals in health and disease situations [1]. Nurses, who play an active role in the management of health care, have an important function in maintaining, improving and rehabilitating the health of the individual, providing uninterrupted service throughout the patient's stay in the hospital, and being more accessible health team members than other health care workers, try to meet the needs of individuals in the areas of adaptation [2].

Type 2 diabetes mellitus (DM), which is one of the conditions in which the individual's compliance with the disease and treatment process is very important, is a chronic disease that causes the development of psychological, emotional and social problems in addition to physiological symptoms in the patient when the insulin hormone cannot be secreted in sufficient amounts or used effectively [3].

In order to prevent complications in DM it is expected that the individual should regulate his diet and physical activity according to DM, apply medication correctly and monitor himself [4]. Living with a chronic disease requires paying attention to bodily stimuli, carefully planning daily

living activities, and developing new strategies [5]. Type 2 DM is a lifelong chronic health problem that requires the individual to make various behavioral changes [6]. It is not enough just to perform the necessary activities for the care to be effective. It has been reported that people with type 2 DM have the most difficulty in monitoring individual blood glucose, changing their behavior towards nutrition and exercise, and maintaining the desired behavior change regularly [7].

In a qualitative study evaluating the perspectives of people with type 2 DM it has been reported that being diabetic is perceived as being sick, is seen as a stressful experience and affects many choices of the individual [8]. The training and care given in line with self-esteem in RAM increases the ability of individuals to fight the disease and ensures that their self-esteem reaches normal levels. This makes it easier for individuals to adapt to the disease and treatment [9]. According to RAM, the education and care given about the role function area facilitates the adaptation process of individuals to the disease without moving away from their own roles and without changing their social life activities. Emotional support in chronic diseases increases psychological adjustment to the disease and reduces depression [10]. Loss of family role, job loss and loss of body functions cause major psychosocial problems for the patient [11]. The negativities that develop due to the disease cause the patient to stay away from social life and make it difficult for the individual to adapt to their roles [12].

With good care, patients with type 2 DM are provided with the skills to prevent and delay acute and chronic complications, and to cope with the psychosocial problems of being diabetic. For this reason, RAM includes trainings that support individuals for the field of mutual commitment, increases the support of patient relatives to the patient, and activates the individual's own support systems [13]. Although there are scales that evaluate type 2 DM from different aspects, a measurement tool suitable for Turkish culture that can measure patients' compliance with the disease has not been found in the literature. Therefore, the lack of a measurement tool based on the Roy Adaptation Model was the starting point of this study.

The aim of this study is to develop a measurement tool based on the Roy Adaptation Model that measures the level of adherence to the disease in patients with type 2 DM.

Materials and methods

Study design. The study was conducted as a methodological design in order to develop and test a measure of adaptation of patients with type 2 diabetes to diabetes according to the Roy Adaptation Model in practice. The data were collected from type 2 diabetes patients who applied to Erzurum Atatürk University Training and Research Hospital Endocrinology Clinic between June and November 2018.

Sample. In scale development studies, the sample size was calculated as follows: number of items \times number of patients per items. The sample size is required to be at least 510 times bigger than the number of items in the scale which the validity and reliability was tested. There were 39 items in the developed scale and the sample of the study consists of 298

diabetic patients. Inclusion criteria for study were being over the age of 18, having been diagnosed with type 2 DM at least 6 months and over, being literate and having no complications in answering questions physically and mentally. The socio-demographic data of the participants is presented in Table 1. 66.8 % of the participants were male, 32.2 % were literate, 87.6 % were married and 30.2 % were retired. 44.3 % of the participants lived with their spouses and children, 97 % of them had health insurance, 56 % of them did not smoke, 90.9 % did not use alcohol and 70.8 % of them did not have any other diabetic in their family. The average age of the participants was 59.51 ± 9.24 years. Two forms were used to collect data. One of two was Patient Information Form that was used to collect the patients' demographics and descriptive features. It was created by researchers after a literature review and other was the Draft of the Adaptation Scale according to the Roy Adaptation Model. Face to face interview method was used and it lasted 15–30 minutes for each patient.

Development of the scale. Content validity. First, to develop the scale, an extensive literature review was conducted to assess all general scales on adaptation and effect factors related to type 2 DM such as diet, diabetes management, family relationship, drug usage, physical exercise and psychological acceptance of illness. Relevant and possible items were pooled by researchers. 80 items were retained for further evaluation. Second, An Expert Evaluation Form was sent to an expert panel (including 5 nurse academicians, 5 medical doctor, 1 psychologist, 2 diabetes nurses) who were conducting a study or providing education related to the subject of this study by via e-mail. Each item was evaluated as follows: 1) the items was necessary and should remain in the pool; 2) the items was beneficial but not adequate; 3) the item was not necessary. All the experts evaluated the scale items independently from each other. The items that not related to adaptation to the disease and with a content validity index (CVI) value less than 0.80 were removed from the scale. The draft scale had 60 items. After evaluation, the scale's CVI score was found 0.90. This value shows that the content validity of the scale was adequate.

Pilot survey. Finally, to obtain initial assessment of the scale, the 60-item scale was piloted on 30 patients with type 2 DM to assess the readability, comprehension, and relevance of the scale's items to practice and psychometric properties. 8 items were removed because they were complicated and difficult to understand, and the number of items in the scale decreased to 52 from 60.

Final version of scale. The scale was developed as a Likert type scale scoring from "5" Always to "1" Never. It has 39 items and 4 sub-dimensions. the physiologic mode sub-dimension by 17 items ranged between 17 and 85, the role function mode sub-dimension with 13 items ranged between 13–65, the self-concept mode sub-dimension with 6 items ranged between 6–30, the interdependence mode sub-dimension with 3 items ranged between 3–15. The total score of the scale ranged between 39–195. It shows that as the score obtained from the scale increases, the adaptation of the individuals to the disease also increases. While calculating the scale score, items 11, 18–30, 37–39 are scored by reversing.

Statistical analysis. The descriptive statistics were presented as frequencies, percentage, means and standard deviation. The Pearson correlation and Cronbach were calculated for reliability analysis of items. The Keiser-Mayer-Olkin (KMO) test of sampling adequacy and the Barlett sphericity test were used to understand whether the scale was appropriate for factor analysis. Data analysis was performed using The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0 and LISREL 8.8 package programs. A p -value < 0.05 was accepted as an indicator of a significant difference in statistical decision.

Ethical consideration. Written permission was obtained from Atatürk University Nursing Faculty and Erzurum Atatürk University Training and Research Hospital. During data collection, verbal/written consent was obtained from all participants, and it was reported that they could quit the study at any time. The study complied with the Declaration of Helsinki.

Limitations. The limitation of the study is that the parallel form was not used, and the invariance of the scale was not examined over time.

Results

Construct validity. To test the construct validity of the factors extracted using confirmatory factor analysis (CFA). CFA using AMOSv22 software was undertaken using maximum likelihood estimation. In the confirmatory factor analysis (CFA) multiple criteria including goodness of fit index (GFI), adjusted goodness of fit (AGFI), root mean squared error of approximation (RMSA), comparative fit index (CFI) were used to assess the fit of model to the model to data. Guidelines for testing model fit followed guidance, $GFI \geq 0.90$, $CFI \geq 0.90$, $SRMR < 0.05$ and the root mean square error of approximation (RMSEA) < 0.05 [14]. The results evidenced adequate model fit: $\chi^2/SD = 3.54$, $GFI = 0.89$, $AGFI = 0.87$, $CFI = 1.00$, $RMSEA = 0.079$ and $SRMR = 0.080$ (Table 4). The t -value of all the items was expected to be higher than 1.96. The data were evaluated by using the asymptomatic covariance matrix and The Diagonally Weighted Least Squares method (DWLS) estimation method (Scientific Software International).

Structure validity. Before explanatory factor analysis, KMO value of Roy Adaptation Model-based adjustment scale was determined to be 0.872, and this value conformed principal component analysis. Similarly, the results of the Bartlett's test ($\chi^2 = 11037.409$, $p = 0.000$) indicated that the data were interrelated and conformed the factor analysis. The scale, which KMO and Bartlett's test values were appropriate, was administered explanatory factor analysis. Table 2 shows items, factor loads and the explained variance regarding the Roy Adaptation Model-based adjustment scale. As seen in Table 2, items 5, 6, 21, 22, 24, 33 and 50 were removed from the scale because they loaded to different sub-dimensions, and the 7th item was excluded from the scale because the factor load was low. Later, the scale items were re-analyzed as seen in Table 3, and it was determined that the items of the scale were collected in four sub-dimensions, the items' factor loads were higher than 0.30 and varied between 0.349–0.881. Four sub-dimension scales explain 53.33 % of the total variance. In accordance with the Roy Adaptation

Model, these sub-dimensions were named as adaptation to the physiological field, adaptation to the role function area, compliance with the concept of self and mutual commitment. In the explanatory factor analysis, due to the 8 items removed from the scale, the remaining 44 items were examined by confirmatory factor analysis. According to the confirmatory analysis, the t values of 5 items were lower than 1.96 (between 0.82–1.86). These items were removed from the scale and the number of items decreased to 39. As seen in Table 4 in the confirmatory factor analysis, many fit indices were used in order to examine the model fit of the scale. Among these, the χ^2/SD value was determined to be 3.54, GFI 0.89, AGFI 0.87, CFI 1.00, RMSEA 0.079 and SRMR was determined to be 0.080 (Table 4). As a result of the relevant fit index values, it was decided that the model was acceptable in this state.

Internal validity. In order to determine internal validity, Cronbach's α coefficient should be above 0.80 and item total score correlations should be positive. Table 5 shows Cronbach's α coefficient and item total correlations regarding the Roy Adaptation Model. It was determined that the Cronbach's α value was 0.914 for Physiological field adaptation sub-dimension, 0.879 was for role function area, 0.926 was for the self-concept adjustment dimension and 0.744 was for the mutual commitment area sub-dimension. As the deletion of none of the items did not cause a significant increase in the Cronbach's α coefficient, none of the items were omitted from the scale in this stage. The total Cronbach's α value of the scale is 0.899. All items of the scale were found to have positive values (0.137–0.693) in terms of it.

Discussion

The aim of this study was to develop and test a new scale for patients with type 2 DM to diabetes According to the Roy Adaptation Model. The scale was established through a 2-stage process that examined the validity and reliability of the new tool. The items in the scale should be homogenous or similar to each other, and the best way for its statistical assessment is the factor analysis [15]. While doing this through the factor analysis, the main target is to determine under which sub-dimensions the scale items will be gathered [16].

The emergence of the value obtained from the Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy (KMO) test carried out in order to determine whether the sample group is adequate before performing the factor analysis [17]. In this study, the KMO value was determined to be 0.874. That Bartlett's test of sphericity is also found significant shows that the sample size is good, and the correlation matrix is suitable [18]. This value is also as requested in our study. Although the 52-item scale that remained as a result of expert opinion and pilot application had 50.84 % of the variance explained, many items were also reduced to 44 items due to either not being suitable for the sub-dimension it was in or having problems being added to more than one sub-dimension. Factor load lower than 0.30 or aggregation in unrelated sub-dimensions is the reason for exclusion [19, 20] and 8 items were removed at this stage in this study. The variance explained after the items were removed increased to 53.33 % and the factor load of all items was above 0.30. It was assumed that the factor loads of the items were at the suffi-

cient level. In addition to this, the fit index values of the Roy Adaptation Model-based adjustment scale determined as a result of the confirmatory factor analysis were determined as follows: χ^2/SD as 3.54, GFI as 0.89, AGFI as 0.87, CFI as 1.00, RMSEA as 0.079 and SRMR as 0.080. As a result of the relevant fit index values, it was decided that the model was acceptable in this state [21].

In our study, the Cronbach's α coefficient of Roy Adaptation Model-based adjustment scale was determined to be 0.899. The item-total correlation is regarded as another measure of internal consistency. The item-total correlation coefficient should be positive and at least 0.20 in order for an item to be acceptable [18]. In this study, the item total correlation of the scale varies between 0.137 and 0.693. The total score correlations are at the sufficient level for the item analysis. These findings show that the Roy Adaptation Model-based adjustment scale that consists of 39 items has no problematic item, and it has sufficient internal consistency [16].

The scale was developed as a Likert type scale scoring from "5" Always to "1" Never. It has 39 items and 4 sub-dimensions. The physiologic mode sub-dimension by 17 items ranged between 17 and 85, the role function mode sub-dimension with 13 items ranged between 13–65, the self-concept mode sub-dimension with 6 items ranged between 6–30, the interdependence mode sub-dimension with 3 items ranged between 3–15. The total score of the scale ranged between 39–195. It shows that as the score obtained from the scale increases, the adaptation of the individuals to the disease also increases. While calculating the scale score, items 11, 18–30, 37–39 are scored by reversing.

Conclusions

Roy Adaptation Model-based adjustment scale is a valid and reliable measurement tool that can be used to evaluate adherence to the disease in type 2 diabetes patients.

Table 1. Distribution of the demographic characteristics of the participants

Characteristics		n	%	
Gender	Men	199	66.8	
	Women	99	33.2	
Education	Not literate	59	19.8	
	Literate	96	32.2	
	Primary school	70	23.5	
	Secondary school	34	11.4	
	High school	24	8.1	
	University	15	5.0	
Marital status	Married	261	87.6	
	Single	37	12.4	
Profession	Housewife	86	28.9	
	Officer	33	11.1	
	Worker	28	9.4	
	Self-employment	32	10.7	
	Retired	90	30.2	
	Farmer	20	6.7	
	Other	9	3	
Living with who	Alone	30	10.1	
	With partner/spouse	100	33.6	
	With partner/spouse and children	132	44.3	
	With partner/spouse, children and relatives	18	6.0	
	Other	18	6.0	
Health insurance	Yes	289	97.0	
	No	9	3.0	
Smoking	Yes	131	44.0	
	No	167	56.0	
Alcohol	Yes	27	9.1	
	No	271	90.9	
Diabetes in family	Yes	87	29.2	
	No	211	70.8	
	n	Min-Max	Mean	SD
Age	298	28–91	59.51	9.24
Income (TL)	298	800–7000	2458.26	879.37

Table 2. Factor structure of the Roy Adaptation Model-based adjustment scale (52 items)

	Items	Factors/Dimensions			
		Role function	Self-concept	Physiological area	Interdependence area
1	I can keep my blood sugar level within the desired limits	-0.112	0.127	0.689	0.116
2	I can choose the foods I eat during the day according to my diet and I can control myself	-0.054	0.325	0.618	0.055
3	I can check if there are wounds on my feet	0.135	0.236	0.401	0.258
4	I can take my insulin or diabetes medication as recommended	0.091	0.033	0.683	0.021
5	I can feel changes in my blood sugar	0.672	0.107	0.220	0.014
6	I can feel my blood sugar rise	0.660	0.023	0.263	0.076
7	I find it difficult to diet when I am away from home	0.140	0.233	0.067	0.103
8	I can keep my weight under control	-0.229	-0.088	0.569	0.212
9	I can measure my blood sugar myself	-0.073	0.316	0.576	0.023
10	I can do the suggested exercises	-0.525	0.193	0.534	0.075
11	I think the suggested exercises are suitable for my lifestyle	0.016	0.130	0.553	0.034
12	I go to the doctor's control at desired intervals	0.016	0.082	0.492	0.096
13	I can find a suitable time to use my insulin or diabetes medications	-0.012	0.009	0.743	-0.056
14	I forget to take my insulin or diabetes medication	-0.088	0.063	0.492	0.023
15	I think I have enough knowledge to keep my blood sugar under control	-0.142	0.462	0.559	-0.167
16	I have no difficulty in accessing information about diabetes	-0.011	0.347	0.392	-0.269
17	I think that the treatment I received regarding diabetes was planned specifically for me	0.021	0.165	0.598	-0.040
18	I think I have learned the information needed to control my blood sugar	-0.058	0.446	0.516	-0.143
19	I can also control my blood sugar during stressful times	-0.096	0.192	0.485	0.066
20	I think I will reduce complications by keeping my blood sugar at the desired level	-0.309	0.098	0.593	0.022
21	I think that diabetes affects every moment of life	-0.342	0.206	-0.399	0.216
22	I think that if I do not comply with diabetes treatment, I will experience complications related to the disease	0.192	-0.421	0.516	-0.058
23	Diabetes affects my psychology negatively	0.110	0.764	-0.122	0.122
24	I don't care what other people think about my diabetes	0.686	-0.062	-0.256	0.090
25	I find it difficult to adapt to the limitations of diabetes	0.084	0.625	0.244	0.138
26	I feel useless because of diabetes and its complications	0.274	0.746	0.178	0.094
27	Diabetes and its treatment make me dependent on others	0.399	0.655	0.127	0.093
28	I think that I am a burden to my family and friends because of diabetes and its treatment	0.377	0.689	0.105	0.064
29	My diabetes interferes with my future plans	-0.295	0.594	0.202	-0.073
30	I feel powerless in the face of life because of diabetes	0.284	0.802	0.087	0.069
31	I feel sad because of my diabetes	0.105	0.825	-0.010	0.097
32	I am worried about my future because I have diabetes	-0.351	0.571	0.215	-0.089
33	I make sacrifices to control my blood sugar	0.311	-0.065	-0.549	0.043
34	I feel inadequate to manage diabetes and its treatment	-0.008	0.672	0.251	0.092
35	I feel physically weak because of my diabetes	-0.049	0.806	0.145	0.069
36	My diabetes interferes with my daily activities (personal care, home-garden work, etc.)	0.113	0.759	0.135	0.035
37	My diabetes reduces the pleasure/satisfaction I get from social activities (entertainment, sports, etc.)	-0.097	0.668	0.270	-0.076
38	My diabetes does not interfere with my travels	0.744	0.019	-0.132	0.191
39	My diabetes does not prevent me from participating in social activities	0.794	0.068	-0.078	0.109
40	Diabetes does not affect my ability to be as active as I want	0.640	0.133	-0.071	0.084
41	Diabetes does not affect continuing my profession/job	0.678	0.263	-0.109	-0.069
42	Diabetes does not prevent me from fulfilling my role/duties in the family	0.794	0.140	-0.185	-0.011
43	Diabetes does not affect my social relationships with people	0.866	0.069	-0.174	-0.007
44	Due to my diabetes, I do not have difficulty in establishing social relations (friendship) with people	-0.868	-0.089	0.159	-0.006
45	My family distanced themselves from me because of diabetes	-0.086	0.172	0.037	0.719
46	My friends distanced themselves from me because of diabetes	-0.125	0.209	-0.028	0.717
47	I think I cannot start a family because of diabetes	0.295	-0.140	0.019	0.611
48	Ever since I was diagnosed with diabetes, I have been feeling lonely	-0.253	0.278	0.306	0.421
49	Diabetes does not affect my relationships with my friends	0.444	0.004	0.009	0.535
50	Diabetes does not affect my leisure activities/hobbies	0.756	0.014	-0.100	0.135
51	I get the emotional help and support I need from my family	0.296	0.183	0.190	0.448
52	I think my friends want to help me with my diabetes	0.372	-0.054	0.028	0.666
KMO value		0.872			
Bartlett's test		$\chi^2 = 11037.409, p = 0.000$			
Explained variance (%)		15.799	15.658	13.526	5.859
Total explained variance (%)		50.842			

Table 3. Factor structure of the Roy Adaptation Model-based adjustment scale (44 items)

New item no.	Old item no.	Items	Factors/Dimensions			
			Role function	Self-concept	Physiological area	Interdependence area
1	1	I can keep my blood sugar level within the desired limits	0.112	-0.133	0.699	0.103
2	2	I can choose the foods I eat during the day according to my diet and I can control myself	0.306	-0.059	0.626	0.045
3	3	I can check if there are wounds on my feet	0.272	0.047	0.349	0.299
4	4	I can take my insulin or diabetes medication as recommended	0.041	0.059	0.664	0.037
5	8	I can keep my weight under control	-0.126	-0.173	0.623	0.167
6	9	I can measure my blood sugar myself	0.285	-0.055	0.613	-0.006
7	10	I can do the suggested exercises	0.155	-0.455	0.591	0.028
8	11	I think the suggested exercises are suitable for my lifestyle	0.124	0.010	0.553	0.035
9	12	I go to the doctor's control at desired intervals	0.032	0.070	0.562	0.061
10	13	I can find a suitable time to use my insulin or diabetes medications	0.011	-0.021	0.740	-0.050
11	14	I forget to take my insulin or diabetes medication	0.045	-0.079	0.512	0.016
12	15	I think I have enough knowledge to keep my blood sugar under control	0.470	-0.167	0.539	-0.166
13	16	I have no difficulty in accessing information about diabetes	0.336	0.014	0.403	-0.278
14	17	I think that the treatment I received regarding diabetes was planned specifically for me	0.175	-0.002	0.570	-0.031
15	18	I think I have learned the information needed to control my blood sugar	0.443	-0.078	0.513	-0.150
16	19	I can also control my blood sugar during stressful times	0.157	-0.062	0.532	0.030
17	20	I think I will reduce complications by keeping my blood sugar at the desired level	0.098	-0.299	0.585	0.015
18	23	Diabetes affects my psychology negatively	0.725	0.156	-0.065	0.103
19	25	I find it difficult to adapt to the limitations of diabetes	0.581	0.131	0.306	0.105
20	26	I feel useless because of diabetes and its complications	0.748	0.277	0.180	0.107
21	27	Diabetes and its treatment make me dependent on others	0.656	0.401	0.135	0.110
22	28	I think that I am a burden to my family and friends because of diabetes and its treatment	0.698	0.366	0.102	0.085
23	29	My diabetes interferes with my future plans	0.626	-0.321	0.171	-0.057
24	30	I feel powerless in the face of life because of diabetes	0.797	0.300	0.103	0.074
25	31	I feel sad because of my diabetes	0.826	0.098	-0.003	0.110
26	32	I am worried about my future because I have diabetes	0.590	-0.347	0.206	-0.087
27	34	I feel inadequate to manage diabetes and its treatment	0.651	0.007	0.282	0.076
28	35	I feel physically weak because of my diabetes	0.797	-0.020	0.173	0.060
29	36	My diabetes interferes with my daily activities (personal care, home-garden work, etc.)	0.781	0.085	0.112	0.067
30	37	My diabetes reduces the pleasure/satisfaction I get from social activities (entertainment, sports, etc.)	0.699	-0.143	0.221	-0.043
31	38	My diabetes does not interfere with my travels	-0.013	0.789	-0.083	0.177
32	39	My diabetes does not prevent me from participating in social activities	0.041	0.840	-0.039	0.095
33	40	Diabetes does not affect my ability to be as active as I want	0.092	0.714	-0.010	0.059
34	41	Diabetes does not affect continuing my profession/job	0.261	0.702	-0.100	-0.053
35	42	Diabetes does not prevent me from fulfilling my role/duties in the family	0.127	0.825	-0.169	0.005
36	43	Diabetes does not affect my social relationships with people	0.063	0.879	-0.167	0.009
37	44	Due to my diabetes, I do not have difficulty in establishing social relations (friendship) with people	-0.085	0.881	0.155	-0.023
38	45	My family distanced themselves from me because of diabetes	0.193	-0.115	0.007	0.752
39	46	My friends distanced themselves from me because of diabetes	0.236	-0.170	-0.068	0.752
40	47	I think I cannot start a family because of diabetes	-0.123	0.243	-0.010	0.641
41	48	Ever since I was diagnosed with diabetes, I have been feeling lonely	0.281	-0.238	0.312	0.420
42	49	Diabetes does not affect my relationships with my friends	-0.012	0.446	0.030	0.516
43	51	I get the emotional help and support I need from my family	0.156	0.334	0.232	0.428
44	52	I think my friends want to help me with my diabetes	-0.085	0.389	0.068	0.642
KMO value			0.874			
Bartlett's test			$\chi^2 = 9040.243, p = 0.000$			
Explained variance (%)			17.719	14.431	14.374	6.804
Total explained variance (%)			53.328			

Table 4. Results of goodness of fit indicates

Index	Normal value	Acceptable value	The value found in this study
χ^2/SD	< 2	< 5	3.54
GFI	> 0.95	> 0.90	0.89
AGFI	> 0.95	> 0.90	0.87
CFI	> 0.95	> 0.90	1.00
RMSEA	< 0.05	< 0.08	0.079
SRMR	< 0.05	< 0.08	0.080

Table 5. Item-total correlations and values of Cronbach's α of the Roy Adaptation Model-based adjustment scale

Items Total Cronbach's $\alpha = 0.899$		Mean	SD	Item-total correlation	Cronbach's α if item is deleted
Physiological area [Cronbach's $\alpha = 0.914$]					
1	I can keep my blood sugar level within the desired limits	3.04	0.98	0.409	0.897
2	I can choose the foods I eat during the day according to my diet and I can control myself	3.16	0.97	0.551	0.895
3	I can check if there are wounds on my feet	3.05	1.22	0.417	0.896
4	I can take my insulin or diabetes medication as recommended	3.86	0.92	0.387	0.897
5	I can keep my weight under control	2.61	1.21	0.205	0.900
6	I can measure my blood sugar myself	3.36	1.20	0.510	0.895
7	I can do the suggested exercises	2.76	1.25	0.312	0.898
8	I think the suggested exercises are suitable for my lifestyle	3.62	1.10	0.394	0.897
9	I go to the doctor's control at desired intervals	4.08	1.01	0.325	0.898
10	I can find a suitable time to use my insulin or diabetes medications	4.07	0.90	0.388	0.897
11	I forget to take my insulin or diabetes medication	4.02	0.94	0.269	0.898
12	I think I have enough knowledge to keep my blood sugar under control	3.18	1.01	0.535	0.895
13	I have no difficulty in accessing information about diabetes	3.30	1.13	0.424	0.896
14	I think that the treatment I received regarding diabetes was planned specifically for me	3.50	0.84	0.416	0.897
15	I think I have learned the information needed to control my blood sugar	3.28	1.01	0.542	0.895
16	I can also control my blood sugar during stressful times	2.28	1.12	0.368	0.897
17	I think I will reduce complications by keeping my blood sugar at the desired level	3.64	1.01	0.314	0.898
Role function [Cronbach's $\alpha = 0.879$]					
18	Diabetes affects my psychology negatively	3.69	1.24	0.525	0.895
19	I find it difficult to adapt to the limitations of diabetes	3.26	1.09	0.623	0.893
20	I feel useless because of diabetes and its complications	4.24	0.98	0.693	0.893
21	Diabetes and its treatment make me dependent on others	4.36	0.92	0.633	0.894
22	I think that I am a burden to my family and friends because of diabetes and its treatment	4.31	1.00	0.630	0.894
23	My diabetes interferes with my future plans	3.58	1.20	0.426	0.896
24	I feel powerless in the face of life because of diabetes	3.93	1.12	0.691	0.892
25	I feel sad because of my diabetes	3.63	1.26	0.628	0.893
26	I am worried about my future because I have diabetes	3.42	1.20	0.421	0.896
27	I feel inadequate to manage diabetes and its treatment	3.73	1.03	0.605	0.894
28	I feel physically weak because of my diabetes	3.50	0.96	0.654	0.894
29	My diabetes interferes with my daily activities (personal care, home-garden work, etc.)	4.02	1.09	0.627	0.893
30	My diabetes reduces the pleasure/satisfaction I get from social activities (entertainment, sports, etc.)	3.64	1.09	0.550	0.895
Self-concept [Cronbach's $\alpha = 0.926$]					
31	My diabetes does not interfere with my travels	2.91	1.56	0.154	0.902
32	My diabetes does not prevent me from participating in social activities	2.80	1.36	0.227	0.900
33	Diabetes does not affect my ability to be as active as I want	3.02	1.28	0.249	0.899
34	Diabetes does not affect continuing my profession/job	2.74	1.26	0.304	0.898
35	Diabetes does not prevent me from fulfilling my role/duties in the family	3.04	1.37	0.176	0.901
36	Diabetes does not affect my social relationships with people	2.91	1.54	0.137	0.902
Interdependence area [Cronbach's $\alpha = 0.744$]					
37	My family distanced themselves from me because of diabetes	4.62	0.83	0.235	0.899
38	My friends distanced themselves from me because of diabetes	4.60	0.83	0.210	0.899
39	Ever since I was diagnosed with diabetes, I have been feeling lonely	4.09	1.00	0.367	0.897

References

- Browning Callis AM. Application of the Roy Adaptation Theory to a care program for nurses. *Appl Nurs Res.* 2020 Dec;56:151340. doi: 10.1016/j.apnr.2020.151340.
- Suprpto S, Trimaya Cahya Mulat, Nursyamsi NL. Nurse competence in implementing public health care. *International Journal of Public Health.* 2021;10(2):428-432. doi: 10.11591/ijphs.v10i2.20711.
- Galaviz KI, Narayan KMV, Lobelo F, Weber MB. Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *Am J Lifestyle Med.* 2015 Nov 24;12(1):4-20. doi: 10.1177/1559827615619159.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2021 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2021 Jan;39(1):14-43. doi: 10.2337/cd21-as01.
- Speight J, Skinner TC, Dunning T, Black T, Kilov G, et al. Our language matters: Improving communication with and about people with diabetes. A position statement by Diabetes Australia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Mar;173:108655. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108655.
- Juarez LD, Presley CA, Howell CR, Agne AA, Cherrington AL. The Mediating Role of Self-Efficacy in the Association Between Diabetes Education and Support and Self-Care Management. *Health Educ Behav.* 2022 Aug;49(4):689-696. doi: 10.1177/10901981211008819.

7. Sami W, Ansari T, Butt NS, Hamid MRA. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017 Apr-Jun;11(2):65-71.
8. Trikkalinou A, Papazafropoulou AK, Melidonis A. Type 2 diabetes and quality of life. *World J Diabetes*. 2017 Apr 15;8(4):120-129. doi: 10.4239/wjd.v8.i4.120.
9. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Role of self-care in management of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Mar 5;12(1):14. doi: 10.1186/2251-6581-12-14.
10. Harris R. Sister Callista Roy: Adaptation Model. *Nursing Theorists and Their Work E-Book*, 2021:247. Available from: <https://nurseslabs.com/sister-callista-roys-adaptation-model>.
11. McKercher C, Sanderson K, Jose MD. Psychosocial factors in people with chronic kidney disease prior to renal replacement therapy. *Nephrology (Carlton)*. 2013 Sep;18(9):585-91. doi: 10.1111/nep.12138.
12. Golics CJ, Basra MK, Finlay AY, Salek S. The impact of disease on family members: a critical aspect of medical care. *J R Soc Med*. 2013 Oct;106(10):399-407. doi: 10.1177/0141076812472616.
13. Kadirvelu A, Sadasivan S, Ng SH. Social support in type II diabetes care: a case of too little, too late. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:407-17. doi: 10.2147/DMSO.S37183.
14. Kavuran E, Yurttas A. Effects of education based on Roy adaptation model on diabetes care profile of patients with type 2 diabetes mellitus. *Iran Red Crescent Med J*. 2018;20(4):e64635. doi: 10.5812/ircmj.64635.
15. Auerswald M, Moshagen M. How to determine the number of factors to retain in exploratory factor analysis: A comparison of extraction methods under realistic conditions. *Psychological methods*. 2019;24(4): 468. doi: 10.1037/met0000200.
16. Mohammadi MR, Hooshiyari Z, Ezanloo B, Shakiba A, Mostafavi SA, et al. Application of different techniques of factor analysis to develop neighborhood social capital rating scale. *Social Indicators Research*. 2020;150(2):375-391. doi: 10.1007/s11205-020-02306-x.
17. Trujillo-Ortiz A, Hernandez-Walls R, Castro-Perez A, Barba-Rojo K, Otero-Limon A. Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy. A MATLAB file [WWW document]. Available from: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/loadFile>.
18. Shrestha N. Factor analysis as a tool for survey analysis. *American Journal of Applied Mathematics and Statistics*. 2021;9(1):4-11. doi: 10.12691/ajams-9-1-2.
19. Alexe DI, Abalasei BA, Mares G, Rata BC, Iconomescu TM, et al. Psychometric Assessment of the Need Satisfaction and Frustration Scale with Professional Romanian Athletes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 1;19(3):1696. doi: 10.3390/ijerph19031696.
20. Zhao D, Zhou Y. Examining the psychometric properties of the Controlling Coach Behaviors Scale in Chinese Elite Athletes. *PLoS One*. 2022 Nov 28;17(11):e0277985. doi: 10.1371/journal.pone.0277985.
21. Xia Y, Yang Y. RMSEA, CFI, and TLI in structural equation modeling with ordered categorical data: The story they tell depends on the estimation methods. *Behav Res Methods*. 2019 Feb;51(1):409-428. doi: 10.3758/s13428-018-1055-2.

Received 15.01.2024

Revised 30.05.2024

Accepted 17.06.2024 ■

Information about authors

Esin Kavuran, Department of Nursing Fundamentals, Faculty of Nursing, Ataturk University, Erzurum, Turkey, Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey; phone: +90 (442) 231-23-15, fax: +90 (442) 236-09-84; e-mail: esinkavuran@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3791-102X>

Canturk Çapık, Department of Nursing Fundamentals, Faculty of Nursing, Ataturk University, Erzurum, Turkey; e-mail: c_capik36@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2020-6239>

Muhammad Ali Aydin, Department of Nursing Fundamentals, Faculty of Nursing, Ataturk University, Erzurum, Turkey; e-mail: maliaydin@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2137-5114>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Esin Kavuran, Canturk Çapık, Muhammad Ali Aydin
Ataturk University, Erzurum, Turkey

Дослідження розвитку шкали адаптації на основі моделі Рой у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Для запобігання ускладненням цукрового діабету людина повинна регулювати свій раціон харчування й фізичну активність відповідно до рекомендацій лікаря, правильно застосовувати ліки та здійснювати самоконтроль. Життя з хронічною хворобою потребує ретельної уваги до планування повсякденної діяльності та дотримання способу життя. **Метою** є дослідження розвитку шкали адаптації на основі моделі Рой, що дозволяє визначити рівень прихильності до лікування в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. **Матеріали та методи.** Методологічно сплановане дослідження було проведено за участю 298 пацієнтів, які звернулися до ендокринологічної клініки університетської лікарні в період з червня 2018 р. по травень 2019 р. Для збору даних використовували індивідуальну інформаційну форму пацієнта та зазначену шкалу. На першому етапі дослідження створено пул запитань, який згодом надсилали експертам для проведення аналітичної оцінки. Початкове пілотне дослідження за участю 30 осіб згодом було застосовано до всієї вибірки хворих. Методику підтверджуючого і пояснювального аналізу використовували для визначення валідності шкали, а придатність набору даних для аналізу оцінювали за допомогою тестів КМО і Бартлетта. Для оцінки внутрішньої

валідності шкали використовували коефіцієнт α Кронбаха та загальну кореляцію. Обробку даних проводили за допомогою пакетних програм SPSS 17 і LISREL 8.8. **Результати.** Проведена експертами оцінка шкали KGI становила 0,90. У результаті експертного висновку та пілотного впровадження кількість запитань зменшилась до 52. Значення КМО за шкалою дорівнювало 0,874, результати тесту Бартлетта: $\chi^2 = 9040,243$, $p = 0,000$. Було встановлено, що факторні навантаження всіх елементів шкали перевищували 0,30, загальна дисперсія становила 53,33 %, і вона складалася з чотирьох підвимірів. У підтверджуючому факторному аналізі отримано наступні дані: χ^2/SD 3,54, GFI 0,89, AGFI 0,87, CFI 1,00, RMSEA 0,079 і SRMR 0,080, а кількість елементів зменшилась до 39. Коефіцієнт α Кронбаха шкали з чотирма підвимірами і 39 пунктами дорівнював 0,899, а кореляція всіх пунктів із загальною оцінкою була позитивною. **Висновки.** Шкала адаптації на основі моделі Рой є реальним і надійним інструментом вимірювання, який можна використовувати для оцінки прихильності до лікування в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет; адаптаційна модель Рой; шкала

Роль проадреномедуліну в прогресуванні діабетичної хвороби нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є хронічним захворюванням, поширеність якого щорічно зростає. Метаболічні зміни та запалення, спричинені гіперглікемією при ЦД2, призводять до гіршення функціонального стану нирок. Діабетична хвороба нирок (ДХН) — поширене ускладнення ЦД2 та провідна причина термінальної стадії ниркової недостатності. Ми досліджували прогностичну цінність проадреномедуліну (Pro-ADM) як нетрадиційного біомаркера прогресування ниркових порушень у пацієнтів з ЦД2. **Мета:** дослідити роль проадреномедуліну в прогресуванні діабетичної хвороби нирок в осіб із цукровим діабетом 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 86 пацієнтів з ЦД2 та ДХН. Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького — у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі. Пацієнтів розділено на 3 групи відповідно до ступенів ризику прогресування ДХН. Крім стандартних клініко-лабораторних обстежень, хворим вимірювали концентрацію Pro-ADM у сироватці крові. Отримані цифрові дані оброблено статистично, з оцінкою рівня вірогідності та кореляційних взаємозв'язків. **Результати.** Рівень Pro-ADM в усіх досліджуваних пацієнтів з ЦД2 та ДХН значно змінювався залежно від ступеня прогресування ДХН. У групі 1 рівень Pro-ADM становив $19,65 \pm 0,98$ пмоль/л, у групі 2 — $35,15 \pm 2,46$ пмоль/л, а у групі 3 — $72,02 \pm 2,82$ пмоль/л. Результати показали вірогідне підвищення рівня Pro-ADM відповідно до прогресування ДХН ($p < 0,001$). Проведено кореляційний аналіз між Pro-ADM і віком пацієнтів, тривалістю захворювання, рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), загальним холестерином, сечовиною, креатиніном, рШКФ, альбумін-креатиніновим співвідношенням (САК). Виявлено у групі 1 прямий слабкий кореляційний зв'язок Pro-ADM з віком ($R = 0,02$; $p < 0,01$); рівнем холестерину ($R = 0,03$; $p > 0,05$); сечовини ($R = 0,17$; $p < 0,01$); креатиніном ($R = 0,12$; $p < 0,01$); САК ($R = 0,16$; $p < 0,01$). Прямий помірний кореляційний зв'язок спостерігався зі тривалістю ЦД2 ($R = 0,39$; $p < 0,05$) та рівнем HbA1c ($R = 0,31$; $p < 0,05$). Також визначено помірний зворотний зв'язок з рШКФ ($R = -0,51$; $p < 0,01$). У групі 2 спостерігався прямий слабкий кореляційний зв'язок Pro-ADM з віком ($R = 0,12$; $p < 0,01$); тривалістю ЦД2 ($R = 0,28$; $p < 0,05$); рівнем загального холестерину ($R = 0,06$; $p > 0,05$) та сечовини ($R = 0,06$; $p > 0,05$). Прямий помірний кореляційний зв'язок спостерігався з рівнем HbA1c ($R = 0,31$; $p < 0,05$); креатиніну ($R = 0,47$; $p < 0,01$) та САК ($R = 0,32$; $p < 0,01$). Також виявлено помірний зворотний зв'язок з рШКФ ($R = -0,33$; $p < 0,01$). У групі 3 визначався прямий слабкий кореляційний зв'язок Pro-ADM з тривалістю ЦД2 ($R = 0,24$; $p < 0,05$) та рівнем загального холестерину ($R = 0,19$; $p > 0,05$). Прямий помірний кореляційний зв'язок прослідковувався з віком ($R = 0,53$; $p < 0,01$); з рівнем HbA1c ($R = 0,33$; $p < 0,05$); сечовини ($R = 0,42$; $p > 0,05$); креатиніну ($R = 0,34$; $p < 0,01$) та САК ($R = 0,36$; $p < 0,01$). Також виявлено сильний зворотний зв'язок з рШКФ ($R = -0,71$; $p < 0,01$). **Висновки.** Виявлено вірогідне підвищення рівня Pro-ADM у пацієнтів з ЦД2 залежно від прогресування ДХН. Виявлені кореляційні зв'язки між Pro-ADM та клінічними показниками ЦД2 й функціонального стану нирок свідчать про те, що рівень Pro-ADM пов'язаний з прогресуванням ДХН. Ці результати вказують на важливість визначення Pro-ADM як потенційного маркера для оцінки прогресування ниркових порушень у пацієнтів з ЦД2. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; діабетична хвороба нирок; функціональний стан нирок; проадреномедулін

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є одним із найпоширеніших хронічних і швидко прогресуючих неінфекційних захворювань останніх десятиліть. Згідно з даними останнього видання *Diabetes Atlas* Міжнародної діабетичної федерації (IDF), глобальна поширеність ЦД серед дорослих у 2021 році становила 10,5 % населення. Очікується, що до 2045 року цей показник зросте до 12,2 % [1].

ЦД2 є хронічним метаболічним захворюванням, яке впливає на всі системи організму, спричиняючи розвиток серйозних ускладнень. На якість життя осіб з ЦД2 значно впливають мікро- і макросудинні ускладнення, а не сама наявність ЦД. Відомо, що ці ускладнення поступово пошкоджують кровоносні судини тканин та починають розвиватися після перших двох років від початку захворювання. Наукові дослідження показують, що середня тривалість ЦД2 до встановлення діагнозу може сягати 4–7 років, і ще більше часу минає, перш ніж будь-які клінічні прояви стають очевидними. Підтвердженням цього є дані IDF про те, що в Європі понад 36 % випадків ЦД у дорослого населення залишаються не виявленими впродовж тривалого часу [1, 2]. Це впливає на своєчасність профілактичних заходів, якість лікування, а також посилює ризик розвитку ускладнень.

Одним із найчастіших і найсерйозніших ускладнень ЦД є діабетична хвороба нирок (ДХН), яка має значну поширеність у всьому світі. ДХН є основною причиною термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Майже в 40 % пацієнтів із ЦД2 розвивається ДХН [3, 4]. Зазвичай ДХН розглядали як захворювання, яке проявляється незапальним ураженням клубочків. Ця точка зору базувалася на класичних фенотипах, однак нещодавні дослідження поставили під сумнів актуальність цих фенотипів, пропонуючи більш комплексне розуміння патогенезу ДХН [5, 6]. На сьогодні встановлення діагнозу ДХН ґрунтується на поєднанні альбумінурії та зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), яке триває понад 3 місяці. Альбумінурія — це постійне підвищення екскреції альбуміну із сечею, що визначається як співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) [3, 4]. Зниження рШКФ є наслідком втрати функції нирок і значного руйнування структурних одиниць нирок. Для оцінки рШКФ міжнародними настановами рекомендується використання формули *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (СКД-ЕРІ), яка базується на рівні креатиніну, віку та статі пацієнта [7].

Рання діагностика судинних ускладнень ЦД, зокрема ДХН, має вирішальне значення для уповільнення прогресуючого зниження функціонального стану нирок і зменшення несприятливого прогнозу. ДХН є складним патофізіологічним процесом, який включає три основні механізми: метаболічний, гемодинамічний та запальний. Зокрема, запалення, спричинене гіперглікемією, призводить до пошкодження нирок і фіброзу, відіграє провідну роль у розвитку та прогресуванні ДХН. Це дозволяє переглянути кла-

сичні фенотипи ДХН, додаючи до них нові аспекти, як-от імунні та запальні маркери. Запальні процеси набули все більшого значення в прогресуванні ДХН і спричинили розробку та дослідження нових біомаркерів [5, 8, 9].

Одним із нових, поки що нетрадиційних біомаркерів ниркових порушень при ЦД2 є проадреномедулін (рго-ADM). Він активно вивчається як біомаркер судинних пошкоджень, запалення та ендотеліальної дисфункції, які є одними із ранніх та важливих компонентів патогенезу ускладнень ЦД. Середньорегіональний проадреномедулін — вазоактивний пептид з коротким періодом напіввиведення. Він є окремим фрагментом попередника адреномедуліну, утворюється в еквімолярних концентраціях під час розщеплення. Цей пептид легко визначається в зразках крові та вважається стабільним сурогатним маркером адреномедуліну [10, 11].

Рго-ADM є вазодилатором, який впливає на метаболічний і судинний гомеостаз та складається з 47 амінокислотних пептидів. Секретується ендотеліальними клітинами судин, гладком'язовими клітинами, нирковими клітинами (у клубочках, дистальних канальцях, кортикальних і медулярних збірних протоках), мозковою речовиною надниркових залоз, кардіоміоцитами, адвентиціальними фібробластиами, а також адипоцитами. Має плейотропну дію, а саме: протидіє запаленню, перешкоджає резистентності до інсуліну, має антиоксидантну дію, інгібує секрецію інсуліну з панкреатичних острівців, а також пригнічує проліферацію мезангіальних клітин. Відомо, що підвищення рівня рго-ADM у сироватці крові свідчить про запалення, ішемію чи гіпоксію тканин, що призводить до ушкодження судин. Зміна концентрації рго-ADM на пряму впливає на метаболізм та призводить до метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, ожиріння та ЦД2 [10–13].

У нирках рго-ADM виконує ренопротекторну функцію шляхом збільшення ниркового кровотоку, регулює активність реніну, запобігає тубулоінтерстиціальному фіброзу та проліферації нефроцитів. Має вплив на прямі фактори розвитку ДХН, а саме: ниркову гемодинаміку, зниження рШКФ, окисний стрес, продукцію та дію ангіотензину II, проліферацію мезангіальних клітин, утворення активних форм кисню, проникність клубочків [14]. Визначення рго-ADM може відігравати важливу роль у ранній діагностиці та прогнозуванні ДХН, допомагаючи у вчасному виявленні порушень функціонального стану нирок і вживанні заходів для їх уповільнення.

Оскільки встановлено ренопротекторні властивості рго-ADM, було зроблено припущення про компенсаторну роль підвищення концентрації адреномедуліну при хронічній хворобі нирок. Підвищена концентрація цього пептиду може бути значущим предиктором прогресування ниркової недостатності.

Мета роботи: дослідити роль проадреномедуліну в прогресуванні діабетичної хвороби нирок в осіб із цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького — у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі у період з лютого 2022 р. по квітень 2023 р. після отримання добровільної письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідними законами України.

Клінічне дослідження було схвалене комісією з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 1 засідання вченої ради медичного факультету № 2 від 31 січня 2022 р.).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: вік 35–70 років, встановлений діагноз ЦД2, порушення функціонального стану нирок, які підтверджені лабораторними методами дослідження (рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м², альбумінурія ≥ 30 мг/г). Пацієнти на момент огляду застосовували цукрознижувальну терапію. При роботі з пацієнтами була зібрана інформація щодо анамнезу життя та захворювання, зокрема про вік та тривалість захворювання. Були проведені антропометричні вимірювання для визначення індексу маси тіла. У відібраних групах пацієнтів досліджено й проаналізовано рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), креатиніну, сечовини, загального холестерину (ЗХС). Додатково всім пацієнтам вимірювали концентрацію Pro-ADM у сироватці крові за допомогою набору для імуноферментного аналізу проадренормедуліну (Fine Test, Ухань, Китай). Референтні значення цього показника 0,781–50 пмоль/л. Функцію нирок оцінювали шляхом розрахунку рШКФ за формулою СКД-ЕРІ, 2009.

Розподіл пацієнтів за стадіями хронічної хвороби нирок здійснювався на основі рШКФ, зокрема: стадія 1: > 90 мл/хв/1,73 м²; стадія 2: 60–89 мл/хв/1,73 м²; стадія 3а: 45–59 мл/хв/1,73 м²; стадія 3б: 30–44 мл/хв/1,73 м². САК визначали за допомогою тест-смужок MicroalbumuPHAN (Erba Mannheim, Чехія), які використовувалися для напівкількісного визначення альбуміну та креатиніну в ранковій сечі. Відповідно до рівня альбумінурії пацієнтів поділяли на категорії: А1: < 30 мг/л; А2: 30–300 мг/л; А3: ≥ 300 мг/л.

Дослідження включало 86 пацієнтів зі встановленим діагнозом ЦД2, яких розділили на три групи, відповідно до ступенів ризику прогресування ДХН за клінічними рекомендаціями KDIGO Diabetes Working Group 2022 [15]. Група 1 — це група пацієнтів з помірним ризиком прогресування ДХН (рШКФ стадії 1, 2 + А1, А2 або стадія 3а + А1), що включала 37 осіб, група 2 — хворі з високим ризиком прогресування ДХН (стадія 1, 2 + А3, або стадія 3а + А2, або стадія 3б + А1) — мала 33 учасники, а група 3 з дуже високим ризиком прогресування ДХН (стадія 3а + А3 або стадія 3б + А2, А3) налічувала 16 осіб.

Статистичну обробку проведено після створення бази даних у Microsoft Excel (2021). Значення кожного показника об'єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд

перевіряли на нормальність розподілу. Оскільки спостерігався нормальний розподіл варіантів, показники подані як середнє арифметичне і стандартна похибка ($M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — середня похибка). Для дослідження відмінності між середніми значеннями використано t-критерій Стьюдента. Відмінності між показниками були вірогідними при $p < 0,05$. Силу зв'язку між змінними визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). За наявності значення $r = 0,01$ – $0,3$ сила зв'язку слабка, при $r = 0,31$ – $0,7$ — помірна, при $r = 0,71$ – $1,00$ — сильна. Позитивне значення коефіцієнта кореляції Пірсона показує пряму залежність між показниками, негативне — обернену.

Результати

У цьому дослідженні було оцінено рівень Pro-ADM, що наведено на рис. 1, та проведено оцінку його взаємозв'язків з клінічними та лабораторними показниками пацієнтів з ЦД2 і ДХН.

Результати показали вірогідне підвищення рівня Pro-ADM відповідно до прогресування ДХН. Найвищі показники були виявлені в групі 3 ($72,02 \pm 2,82$ пмоль/л), тоді як у групі 2 цей показник становив $35,15 \pm 2,46$ пмоль/л, а у групі 1 — $19,65 \pm 0,98$ пмоль/л.

Відзначено вірогідне порівняно з 1-ю групою підвищення показника 2-ї групи у 1,8 раза та показника в 3-й групі у 3,6 раза. Доведено статистично значуще підвищення рівня Pro-ADM в усіх групах ($p < 0,001$), що підтверджує наукову гіпотезу про тісний зв'язок між рівнем цього біомаркера та ступенем прогресування ДХН.

Установлено наявність прямого слабкого кореляційного зв'язку між рівнями Pro-ADM та віком у групі 1 ($54,92 \pm 1,32$ року) та групі 2 ($57,93 \pm 1,56$ року) ($R_1 = 0,02$; $R_2 = 0,12$; $p_{1,2} < 0,01$). У групі 3 ($61,13 \pm 2,28$ року) виявлено прямий помірний кореляційний зв'язок між рівнем Pro-ADM та віком ($R = 0,53$; $p < 0,01$).

Також виявлено наявність прямо пропорційного зв'язку середньої сили Pro-ADM з тривалістю ЦД2 у групі 1 ($8,19 \pm 1,06$ року) ($R_1 = 0,39$; $p_1 < 0,05$). Група 2 та група 3 мали слабкий прямий кореляційний зв'язок з тривалістю захворювання ($8,39 \pm 1,04$ та $10,18 \pm 1,12$ року відповідно) ($R_2 = 0,28$; $R_3 = 0,24$; $p_{2,3} < 0,05$).

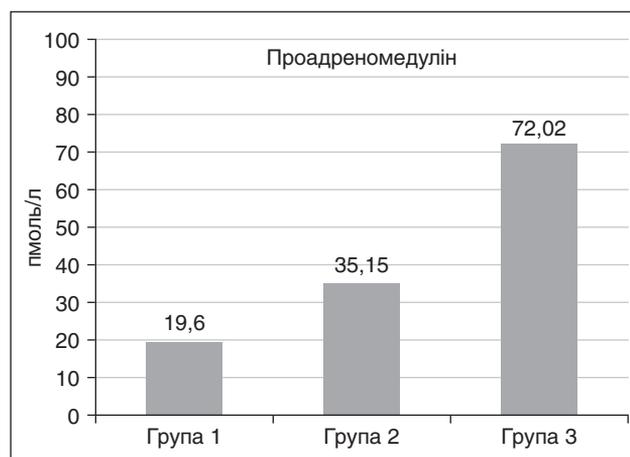


Рисунок 1. Рівні Pro-ADM в пацієнтів із ЦД2 залежно від ступеня прогресування ДХН

Установлено наявність помірного кореляційного зв'язку Pro-ADM з рівнем HbA1c у всіх досліджуваних (9,23 ± 0,31 %; 9,53 ± 0,43 %; 9,91 ± 0,38 % відповідно до груп) (R1 = 0,31; R2 = 0,31; R3 = 0,33; p_{1,2,3} < 0,05).

Досліджено наявність слабкого кореляційного зв'язку Pro-ADM з рівнем ЗХС досліджуваних груп (5,55 ± 0,22 ммоль/л; 6,07 ± 0,29 ммоль/л; 6,11 ± 0,36 ммоль/л відповідно) (R1 = 0,03; R2 = 0,06; R3 = 0,019; p_{1,2,3} > 0,05).

Проаналізовано кореляцію між рівнем Pro-ADM та сечовини у досліджуваних групах. У групі 1 (5,93 ± 0,25 ммоль/л) та групі 2 (6,21 ± 0,33 ммоль/л) виявлено слабкий кореляційний зв'язок (R1 = 0,17; R2 = 0,06; p_{1,2} < 0,01). У групі 3 (9,36 ± 0,87 ммоль/л) спостерігається помірний прямий кореляційний зв'язок (R3 = 0,42; p₃ < 0,01).

Також оцінено взаємозв'язок між рівнем Pro-ADM та креатиніном. У групі 1 виявлено прямий слабкий кореляційний зв'язок (рівень креатиніну 92,04 ± 2,62 мкмоль/л, R1 = 0,12; p < 0,01). У групах 2 і 3 виявлено середньої сили кореляційний зв'язок (рівень креатиніну 102,02 ± 3,71 мкмоль/л, 133,82 ± 6,52 мкмоль/л відповідно) (R2 = 0,47; R3 = 0,34; p_{2,3} < 0,01).

Дослідження кореляційних зв'язків рівня Pro-ADM з рШКФ показало такі результати: у групі 1 (рШКФ 72,86 ± 2,08 мл/хв/1,73 м²) та групі 2 (рШКФ 60,76 ± 2,78 мл/хв/1,73 м²) встановлено помірно виражену негативну кореляцію (R1 = -0,51; R2 = -0,33; p_{1,2} < 0,01). У групі 3 (рШКФ 41,33 ± 2,34 мл/хв/1,73 м²) виявлено сильну негативну кореляцію (R3 = -0,71; p₃ < 0,01).

Рівень САК у досліджуваних групах становив: 120,85 ± 7,09 мг/г у групі 1, 214,0 ± 13,40 мг/г у групі 2 та 334,38 ± 17,15 мг/г у групі 3. У групі 1 було виявлено слабку позитивну кореляцію з рівнем Pro-ADM (R1 = 0,16; p₁ < 0,01). У групах 2 і 3 спостерігалася помірна позитивна кореляція між рівнем САК і Pro-ADM (R2 = 0,32; R3 = 0,36; p_{2,3} < 0,01).

Обговорення

Результати проведеного аналізу засвідчують наявність взаємозв'язку між рівнем Pro-ADM та порушенням функціонального стану нирок у пацієнтів з ЦД2. У цьому дослідженні є переконливі свідчення прогресивного збільшення рівня Pro-ADM зі збільшенням ступеня ниркової недостатності, що підтверджується статистично значущими відмінностями між усіма групами (p < 0,001). Продемонстровано, що висока концентрація Pro-ADM у плазмі крові була тісно пов'язана з високим ризиком прогресування ДХН, адже лише в групі 3 спостерігалася збільшення цього показника щодо референтних значень.

Наші результати узгоджуються з висновками попередніх досліджень [11–14], у яких також отримано підвищення рівня Pro-ADM у пацієнтів з ЦД2 та ДХН.

Також виявлено вплив віку пацієнта та тривалості ЦД2 на рівень Pro-ADM, особливо це прослідковується у пацієнтів з більш вираженим ступенем ДХН та може

бути пов'язане з прогресуючими метаболічними і гемодинамічними змінами у судинній системі та нирках, що може призводити до підвищення рівня Pro-ADM.

Отримано дані про помірний вплив незадовільного глікемічного контролю на рівень Pro-ADM, що може бути пов'язано з тим, що хронічна гіперглікемія сприяє прогресуванню неспецифічного запального процесу та ендотеліальної дисфункції, які збільшують синтез та вивільнення Pro-ADM у кров [15, 16].

При проведенні аналізу виявлено дані про незначний вплив ліпідного профілю на рівень Pro-ADM, що дає змогу вважати, що судинні порушення та ураження ендотелію судин при ДХН не спровоковані саме гіперхолестеринемією [17, 18].

За отриманими даними, збільшення рівня сечовини, особливо в пацієнтів з більш вираженим ступенем ниркової недостатності, спричиняє підвищення рівня Pro-ADM, що може відображати реакцію організму на погіршення ниркової функції. Унаслідок погіршення функціонального стану нирок відбувається зниження кліренсу креатиніну, що призводить до його підвищення в сироватці крові та помірно корелює з рівнем Pro-ADM. Основним патогенетичним механізмом ДХН є зниження рШКФ, що призводить до накопичення продуктів метаболізму, зокрема підвищення Pro-ADM. Це підтверджено сильним негативним зв'язком між Pro-ADM та рШКФ. Маркером порушення ниркових фільтраційних механізмів, а саме гломерулярної функції нирок при ДХН є мікро- та макроальбумінурії. Проявом мікроальбумінурії є збільшення САК. Наукові дослідження демонструють, що підвищені рівні MR-proADM корелюють з рівнем САК у пацієнтів з ЦД2 [19, 20].

Висновки

Результати нашого дослідження підкреслюють значущість Pro-ADM як біомаркера, який відображає функціональний стан нирок та може використовуватися для моніторингу прогресування ДХН у пацієнтів з ЦД2. Підвищення рівня Pro-ADM корелює зі зниженням рШКФ, підвищенням рівня сечовини, креатиніну та альбумінурії, що вказує на його важливість у визначенні тяжкості ниркової недостатності.

Таким чином, Pro-ADM може бути важливим маркером для раннього виявлення та моніторингу прогресування ДХН у пацієнтів з ЦД2, оскільки він відображає активність неспецифічного запального процесу та пошкодження судин. Діагностичне значення визначення Pro-ADM у пацієнтів з ЦД2 полягає в прогнозуванні прогресування ДХН, що дозволить вчасно вжити профілактичних заходів, оптимізувати лікування та поліпшити прогноз цих пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена власним коштом авторів.

Внесок авторів. Урбанович А.М. — концепція і дизайн дослідження, аналіз даних, написання та

редагування тексту, оформлення статті; Верещинська А.П. — підбір та клінічне обстеження пацієнтів, збір і обробка матеріалу, аналіз даних, дизайн статті, написання тексту.

Список літератури

1. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, et al.; IDF Diabetes Atlas Committee Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109050. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109050. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34883186.
2. Mora T, Roche D, Rodríguez-Sánchez B. Predicting the onset of diabetes-related complications after a diabetes diagnosis with machine learning algorithms. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2023 (204):110910. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110910>.
3. Urbanovych A, Vereshchynska A. Pathophysiological features of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (a literature review and own observations). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;19(8):573-8. doi: 10.22141/2224-0721.19.8.2023.1340.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.
5. Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, Daza-Arnedo R, et al. Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:8668. doi.org/10.3390/ijms23158668.
6. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014 Oct;37(10):2864-83. doi: 10.2337/dc14-1296.
7. Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 2018;61:996-1011. doi.org/10.1007/s00125-018-4567-5.
8. Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab J.* 2022 Mar;46(2):181-197. doi: 10.4093/dmj.2021.0329. Epub 2022 Mar 24.
9. Gohda T, Murakoshi M, Suzuki Y, Kagimura T, Wada T, Narita T. Effect of proteinuria on the rapid kidney function decline in chronic kidney disease depends on the underlying disease: A post hoc analysis of the BRIGHTEN study. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2024;212. doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111682.
10. Sujana C, Salomaa V, Kee F, et al. Associations of the vasoactive peptides CT-proET-1 and MR-proADM with incident type 2 diabetes: results from the BiomarCaRE Consortium. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:99. doi.org/10.1186/s12933-022-01513-9.
11. Saulnier PJ, Gand E, Velho G, Mohammadi K, Zaoui P, Fraty M, et al.; SURDIAGENE Study Group. Association of Circulating Biomarkers (Adrenomedullin, TNFR1, and NT-proBNP) With Renal Function Decline in Patients With Type 2 Diabetes: A French Prospective Cohort. *Diabetes Care.* 2017 Mar;40(3):367-374. doi: 10.2337/dc16-1571. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27998909.
12. Waked E, Bendary OEL, Metwaly A, et al. Adrenomedullin in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *African Journal of Nephrology.* 2009;13:19-25. DOI: <https://doi.org/10.21804/13-1-775>.
13. Kotsiubiichuk Z, Khukhlina O, Antoniv A, Mandryk O. Influence of non-alcoholic steatohepatitis on the renal functional status in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(2):100-105. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1253>.
14. Czajkowska K, Zbroch E, Bielach-Bazyluk A, Mitrosz K, Bujno E, et al. Mid-Regional Proadrenomedullin as a New Biomarker of Kidney and Cardiovascular Diseases — Is It the Future? *J Clin Med.* 2021;10(3):524. doi: 10.3390/jcm10030524.
15. Katerenchuk I, Rustamyan S, Talash V, Yarmola T. Hormonal imbalance in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis and dialysis periods (part 2). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(4):312-318. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1292>.
16. Velho G, Ragot S, Mohammadi K, Gand E, Fraty M, et al.; Plasma Adrenomedullin and Allelic Variation in the ADM Gene and Kidney Disease in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2015;64(9):3262-3272. doi.org/10.2337/db14-1852.
17. Didushko O. Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern opportunities for antihyperglycemic therapy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(3):251-256. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205275>.
18. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Dec 1;45(12):3075-90. doi: 10.2337/dci22-0027.
19. Nordheim E, Geir Jenssen T. Chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect.* 2021 Apr 29;10(5):R151-R159. doi: 10.1530/EC-21-0097. PMID: 33830068; PMCID: PMC8111312.
20. Kumar M, Dev S, Khalid MU, Siddenth SM, Noman M, John C, et al. The Bidirectional Link Between Diabetes and Kidney Disease: Mechanisms and Management. *Cureus.* 2023 Sep 20;15(9):e45615. doi: 10.7759/cureus.45615. PMID: 37868469; PMCID: PMC10588295.

Отримано/Received 03.04.2024

Рецензовано/Revised 17.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.06.2024 ■

Information about authors

Alina Urbanovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; phone: +380 (322) 76-46-73; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Andriana Vereshchynska, PhD-student of the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: dr.andriana.ver@gmail.com; phone: +380 (63) 846-91-72; <https://orcid.org/0000-0001-9643-7589>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The article was prepared at the authors' own expense.

Authors' contribution. A.M. Urbanovych — research concept and design, data analysis, writing and editing the text, design of the article; A.P. Vereshchynska — selection and clinical examination of patients, collection and processing of material, data analysis, article design, text writing.

A.M. Urbanovych, A.P. Vereshchynska
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Role of proadrenomedullin in the progression of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease with increasing prevalence. Metabolic changes and inflammation caused by hyperglycemia in T2DM lead to deterioration of kidney function. Diabetic kidney disease (DKD), a common complication of T2DM, is a leading cause of end-stage renal disease. We investigated the prognostic value of proadrenomedullin (Pro-ADM) as an unconventional biomarker of renal impairment progression in patients with T2DM. The purpose was to investigate the role of proadrenomedullin in the progression of DKD in people with T2DM. **Materials and methods.** Eighty-six patients with T2DM and DKD were examined. The study was conducted at the Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Endocrinological Center, a clinical base of the Department of Endocrinology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Patients were divided into 3 groups according to the degrees of DKD risk progression. In addition to standardized clinical and laboratory tests, the concentration of Pro-ADM in blood serum was evaluated. The obtained data were processed statistically with an assessment of probability and correlation. **Results.** The level of Pro-ADM in patients with T2DM and DKD varied statistically significant depending on the risk of DKD progression. In group 1, its average content was 19.65 ± 0.98 pmol/l, in group 2 — 35.15 ± 2.46 pmol/l, and in group 3 — 72.02 ± 2.82 pmol/l. The results showed a significant increase in Pro-ADM with DKD progression ($p < 0.001$). A correlation analysis was performed between Pro-ADM and patients' age, duration of disease, HbA1c, total cholesterol, urea, creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) levels, and albumin-creatinine ratio (ACR). In group 1, a positive weak correlation was found between Pro-ADM and

age ($R = 0.02$; $p < 0.01$); cholesterol ($R = 0.03$; $p > 0.05$); urea ($R = 0.17$; $p < 0.01$); creatinine levels ($R = 0.12$; $p < 0.01$); and ACR ($R = 0.16$; $p < 0.01$). There was a positive moderate correlation with the duration of T2DM ($R = 0.39$; $p < 0.05$) and HbA1c level ($R = 0.31$; $p < 0.05$) and a moderate negative correlation with eGFR ($R = -0.51$; $p < 0.01$). In group 2, a positive weak correlation of Pro-ADM with age ($R = 0.12$; $p < 0.01$); duration of T2DM ($R = 0.28$; $p < 0.05$); cholesterol ($R = 0.06$; $p > 0.05$), and urea levels ($R = 0.06$; $p > 0.05$) was observed. There was a positive moderate correlation with HbA1c ($R = 0.31$; $p < 0.05$); creatinine ($R = 0.47$; $p < 0.01$) levels, and ACR ($R = 0.32$; $p < 0.01$). A moderate inverse correlation with eGFR was also found ($R = -0.33$; $p < 0.01$). In group 3, a positive weak correlation of Pro-ADM with the duration of T2DM ($R = 0.24$; $p < 0.05$), and total cholesterol level ($R = 0.19$; $p > 0.05$) was observed. A positive moderate correlation with age ($R = 0.53$; $p < 0.01$); HbA1c ($R = 0.33$; $p < 0.05$), urea ($R = 0.42$; $p > 0.05$), creatinine levels ($R = 0.34$; $p < 0.01$), and ACR ($R = 0.36$; $p < 0.01$) was found. There was also a negative strong correlation with eGFR ($R = -0.71$; $p < 0.01$). **Conclusions.** We found a significant increase in Pro-ADM level in patients with T2DM depending on the progression of DKD. The revealed correlations between Pro-ADM and clinical parameters of T2DM and the functional state of the kidneys indicate that the level of Pro-ADM is associated with the progression of DKD. These results show the importance of identifying Pro-ADM as a potential marker for assessing the progression of renal impairment in patients with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; functional state of kidneys; proadrenomedullin

Метформіну гідрохлорид, глімепірид

Дуглимакс® – зручна комбінація!



Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»,
м. Суми, Україна,
тел.: (044) 495 82 88,
www.kusum.ua

Дуглимакс®

500 мг (мг)/2 мг (мг)

Кожна таблетка містить:
метформіну гідрохлориду
(продовженої дії).....500 мг (мг)
глімепіриду.....2 мг (мг)

30 (15x2) таблеток

ДУГЛИМАКС®. Реєстраційне посвідчення № UA/12474/01/01, UA/12474/01/02. Склад. Діючі речовини: metformin hydrochloride, glimepiride; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (продовженої дії) 500 мг та глімепіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду (продовженої дії) 500 мг та глімепіриду 2 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02. Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет II типу: якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. Протипоказання. Інсулінзалежний цукровий діабет I типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду. Побічні реакції. Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: молочнокислий ацидоз (див. розділ «Особливості застосування»); гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»). Порушення з боку органів зору: під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. З боку імунної системи: іноді – алергічні або псевдоалергічні реакції. Категорія випуску. За рецептом. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

УДК 616.379-008.64

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Ефективність застосування комбінації фіксованих доз метформіну й глімепіриду у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Доведено, що монотерапія цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) ефективна лише упродовж обмеженого часу. При цьому важливою складовою успішного менеджменту ЦД2 залишається раціональність комбінацій лікарських засобів. У цьому контексті, з огляду на складний багатофакторний патогенез ЦД2, оптимальним є вплив на різні механізми виникнення гіперглікемії. Використання глімепіриду в терапії ЦД2 порівняно з іншими препаратами сульфонілсечовини значно менше стимулює підшлункову залозу, зберігаючи тим самим її ресурс, і не призводить до гіперінсулінемії, а також забезпечує найбільш високий профіль безпеки при найменшому стимулюючому впливі на секрецію інсуліну. **Мета дослідження:** визначення ефективності й безпеки комбінації метформіну й глімепіриду в умовах застосування в повсякденній клінічній практиці в пацієнтів з ЦД2 з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) 8,0–9,0 %. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 57 хворих на ЦД2. У дослідження було включено 19 чоловіків (середній вік $51,9 \pm 6,9$ року) і 38 жінок (середній вік $53,9 \pm 6,1$ року) з ЦД2. Середня тривалість ЦД2 становила $6,3 \pm 2,3$ року. Пацієнти мали середній ІМТ $30,8 \pm 1,2$ кг/м² на момент включення в дослідження. Хворим було призначено фіксовану комбінацію метформіну і глімепіриду (препарат Дуглимакс[®] 2/500) упродовж 3 місяців 1 або 2 рази на добу. Аналіз ефективності лікування проводили щомісяця й наприкінці лікування. **Результати.** Середній рівень HbA1c у 57 хворих на ЦД2 становив $8,42 \pm 0,19$ %, глюкози плазми натще — $10,21 \pm 1,02$ ммоль/л. Через 3 місяці після початку комбінованого лікування рівень HbA1c вірогідно знизився до $7,25 \pm 0,16$ % ($p < 0,05$). Середнє зниження HbA1c після переведення на додаткову терапію метформіном з глімепіридом становило $1,17 \pm 0,14$ %. Частка пацієнтів, які досягнули рівня HbA1c $< 7,5$ %, становила через 3 місяці $56,1$ % ($p < 0,05$). Ефективність призначення фіксованої комбінації метформіну й глімепіриду підтверджується і високою часткою пацієнтів, які досягнули показника HbA1c $< 7,0$ %, — $24,5$ % ($p < 0,05$). Жодного випадку гіпоглікемії чи інших небажаних явищ упродовж усього періоду дослідження зареєстровано не було. **Висновки.** Терапія фіксованими дозами метформіну й глімепіриду демонструє високу ефективність та безпеку та підвищує прихильність пацієнтів до лікування. Застосування комбінації фіксованих доз метформіну та глімепіриду (Дуглимакс[®]) вірогідно поліпшує стан вуглеводного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Така терапія є безпечною завдяки низькому ризику розвитку гіпоглікемічних станів, відсутності побічних ефектів та негативного впливу на масу тіла.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; лікування; метформін; глімепірид

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua; тел.: +380 (67) 792-62-47
For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) — одне з найпоширеніших хронічних захворювань, що призводить до зниження тривалості та якості життя [1]. Оскільки початкові порушення вуглеводного обміну часто перебігають безсимптомно, при виявленні ЦД2 багато пацієнтів вже мають мікро- та макросудинні ускладнення. При ЦД2 чітко визначено цільові рівні глікемії, досягнення яких приводить до зниження частоти пізніх ускладнень [2]. Лікування із застосуванням лікарських засобів з високим антигіперглікемічним ефектом, мінімальним числом побічних явищ, а також зручних при постійному використанні, є оптимальною тактикою, що приводить до поліпшення контролю над ЦД [3].

Згідно з чинними міжнародними настановами, індивідуальний підхід до хворого та, відповідно, визначення індивідуального цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) мають стати основою вибору стратегії цукрознижувальної терапії [4, 5].

Доведено, що монотерапія цукрового діабету 2-го типу ефективна лише упродовж обмеженого часу [6]. При цьому важливою складовою успішного менеджменту ЦД2 залишається раціональність комбінацій лікарських засобів [7]. У цьому контексті, з огляду на складний багатофакторний патогенез ЦД2, оптимальним є вплив на різні механізми виникнення гіперглікемії [8].

Мета дослідження: визначення ефективності й безпеки комбінації метформіну й глімепіриду в умовах застосування в повсякденній клінічній практиці в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) 8,0–9,0 %.

Додатковими завданнями дослідження були визначення відсотка пацієнтів, які досягнули рівня HbA1c менше від 7,5 %, оцінка зміни глікемії натще (глюкоза в плазмі натще, ГПН) і постпрандіальної глікемії, індексу маси тіла (ІМТ), частоти підтверджених епізодів тяжкої гіпоглікемії на тлі комбінованої терапії метформіном і глімепіридом. Крім того, оцінювалися небажані явища й побічні ефекти через 3 місяці лікування.

Матеріали та методи

У клініці Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України під спостереженням перебувало 57 хворих на ЦД2. У дослідження було включено 19 чоловіків (середній вік $51,9 \pm 6,9$ року) і 38 жінок (середній вік $53,9 \pm 6,1$ року) з ЦД2. Середня тривалість ЦД2 становила $6,3 \pm 2,3$ року. Пацієнти мали середній ІМТ $30,8 \pm 1,2$ кг/м² на момент включення в дослідження. Маса тіла у чоловіків становила $94,2 \pm 9,4$ кг, у жінок — $87,1 \pm 7,9$ кг. Середня окружність талії (ОТ) у чоловіків дорівнювала $104,8 \pm 13,3$ см, у жінок — $102,1 \pm 12,8$ см. Хворі не досягнули стану компенсації ЦД2 (HbA1c перевищував 8,5 %) на тлі монотерапії метформіном у максимальних дозах упродовж не менше ніж 3 попередні місяці.

Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтам було призначено приймати фіксовану комбінацію метформіну і глімепіриду (препарат Дуглимакс® 2/500) упродовж 3 місяців 1 або 2 рази на добу. Аналіз ефективності лікування проводили щомісяця й наприкінці лікування. Оцінювали ступінь компенсації вуглеводного обміну, наявність і вираженість органних і системних порушень, що впливають на якість життя хворих. Оскільки програма була спостережною, усі використані статистичні методи мали описовий характер і використовувалися для завдань дослідження. Обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм Statistica (версія 6.0) і Excel. Дані наведені у вигляді середніх арифметичних значень і стандартного відхилення. Якісні показники подані у вигляді абсолютного числа спостережень і відсотка від загального числа хворих. Заздалегідь жодних статистичних гіпотез не було визначено, щоб обмежити ризик хибнопозитивних результатів унаслідок можливої високої мінливості й різноманітності отриманих даних. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймався за 0,05.

Результати

Середній рівень HbA1c у 57 хворих на ЦД2 становив $8,42 \pm 0,19$ %, глюкози плазми натще — $10,21 \pm 1,02$ ммоль/л. Показник HbA1c ретроспективно свідчив про відсутність компенсації вуглеводного обміну в обстежених осіб впродовж останніх 90 днів.

Через 3 місяці після початку комбінованої лікування рівень HbA1c вірогідно знизився до $7,25 \pm 0,16$ % ($p < 0,05$). Середнє зниження HbA1c після переведення на додаткову терапію метформіном з глімепіридом становило $1,17 \pm 0,14$ % (рис. 1).

Частка пацієнтів, які досягнули рівня HbA1c $< 7,5$ %, становила через 3 місяці 56,1 % ($p < 0,05$). Ефективність призначення фіксованої комбінації метформіну й глімепіриду підтверджується і високою часткою пацієнтів, які досягнули показника HbA1c $< 7,0$ %, — 24,5 % ($p < 0,05$).

Застосування комбінованої терапії метформіном і глімепіридом не впливало на динаміку показників ІМТ і ОТ. До моменту закінчення дослідження спостерігалася лише тенденція до зменшення показника ІМТ до $30,2 \pm 0,8$ кг/м² (на $0,59 \pm 0,09$ кг/м², або $-1,34 \pm 0,16$ % від початкового).

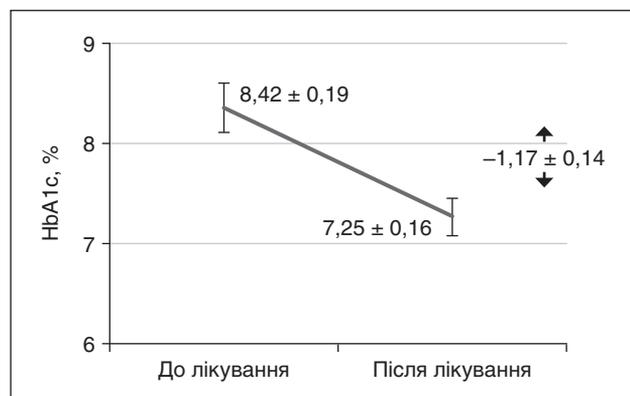


Рисунок 1. Динаміка рівня HbA1c (%) через 3 місяці комбінованої терапії

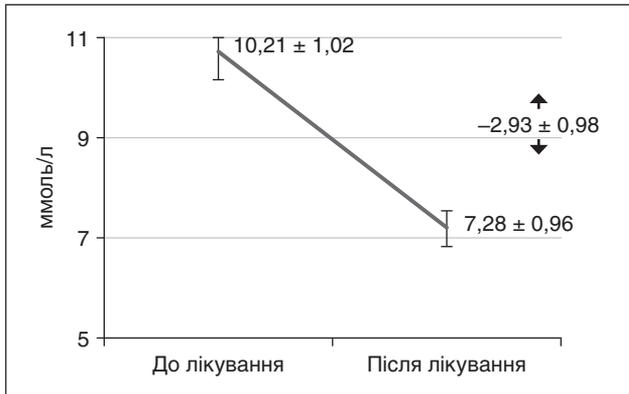


Рисунок 2. Динаміка рівня глікемії плазми натще (ммоль/л) через 3 місяці комбінованої терапії

Рівень ГПН знизився в середньому до $7,28 \pm 0,96$ ммоль/л через 3 місяці. Середнє зниження досягнуло $2,93 \pm 0,98$ ммоль/л, що у відносному вираженні становило $-29,3 \pm 4,7$ % від початкового значення (рис. 2).

Жодного випадку гіпоглікемії чи інших небажаних явищ упродовж усього періоду дослідження зареєстровано не було.

Обговорення

Механізми дії цукрознижувальних препаратів відрізняються, але загалом спрямовані на усунення трьох основних метаболічних порушень, що призводять до гіперглікемії при ЦД2: порушення секреції інсуліну підшлунковою залозою, периферичної інсулінорезистентності та надлишкової продукції глюкози печінкою [9].

Першим етапом менеджменту ЦД2 залишається модифікація способу життя, що обумовлено впливом позитивних ефектів зниження маси тіла та збільшення фізичної активності на метаболізм. Однак лише невеликій кількості пацієнтів вдається підтримувати нормоглікемію шляхом немедикаментозних втручань. Тому одночасно із зміною способу життя рекомендується терапія метформіном, дія якого спрямована на основні причини виникнення ЦД2 — інсулінорезистентність та гіперпродукцію глюкози печінкою [10]. При неефективності цього кроку, що проявляється збереженням протягом 6 місяців нецільового рівня HbA1c, рекомендовано перехід до наступного етапу — посилення медикаментозної терапії [11].

При цьому вибір препарату визначається рівнем HbA1c, а також враховуються особливості перебігу ЦД2, супутня патологія, вік, тривалість захворювання. Усе це разом формує індивідуальні цільові показники глікемії. Доведено, що серцево-судинні ускладнення частіше трапляються серед пацієнтів з інтенсифікованим зниженням рівня глікемії та частими гіпоглікемічними епізодами (особливо тяжкими гіпоглікеміями) [12]. Пріоритет у цій клінічній ситуації надають засобам із мінімальним ризиком розвитку гіпоглікемії.

При рівні HbA1c $7,6-9,0$ % вже в дебюті слід одразу розпочинати лікування з комбінованої терапії. Препарати похідних сульфонілсечовини (ПСС), як і метформін,

мають більше ніж піввіковий клінічний досвід використання. Механізм дії максимально реалізується лише за збереженої функції інсулярного апарату підшлункової залози та обумовлений зв'язуванням ПСС зі специфічними рецепторами плазматичної мембрани β -клітин, інтегрованих у структуру АТФ-залежних калієвих каналів плазматичних мембран. Серед ПСС перевагу має глімепірид, який відрізняється вищою швидкістю асоціації та дисоціації з рецептором β -клітин (у $2,5-3,0$ та у $8-9$ разів вище відповідно), ніж інші препарати цієї групи [13]. Цим пояснюється найкраще зниження постпрандіальної глікемії та менший ризик виникнення гіпоглікемічних станів. Крім того, глімепірид запобігає швидкому виснаженню інсулярного апарату підшлункової залози [14].

У проведеному нами дослідженні були вивчені результати застосування фіксованої комбінації метформіну та глімепіриду у пацієнтів із ЦД2, які не досягли цільових показників вуглеводного обміну на тлі монотерапії метформіном. Дослідження продемонструвало, що застосування препарату Дуглимакс® призводить до вірогідного поліпшення показників HbA1c, ГПН. Слід відзначити, що така терапія не справляє негативного впливу на масу тіла (у частини хворих спостерігалось зниження ІМТ та ОТ).

Проведене дослідження наочно продемонструвало низький ризик виникнення гіпоглікемії на тлі прийому метформіну та глімепіриду, що свідчить про високу безпеку застосування цієї комбінації для пацієнтів із ЦД2.

Зростаюча кількість досліджень показує, що порівняно з монотерапією комбінована терапія може надати значні клінічні переваги, одночасно контролюючи рівень глюкози в крові, масу тіла та артеріальний тиск, а також затримуючи прогресування діабетичних ускладнень [11]. Загалом комбінована терапія відіграє ключову роль у лікуванні ЦД2 [12]. Інтеграція ефективності метформіну й глімепіриду дозволяє більш комплексно та ефективно контролювати рівень глюкози в крові без збільшення ризику гіпоглікемії чи інших серйозних побічних явищ. При цьому конкретна схема лікування повинна бути адаптованою до конкретного пацієнта.

Отримані нами результати відповідають показникам інших досліджень. Ефективність комбінації глімепіриду та метформіну була доведена у дослідженні [15] за участю пацієнтів із ЦД2 без адекватного контролю на тлі монотерапії метформіном. Дванадцятитижнева терапія продемонструвала ефективність комбінації щодо зниження рівнів HbA1c.

Перевага застосування комбінації фіксованих доз над прийомом комбінації препаратів в індивідуально підібраних дозах також полягає у підвищенні прихильності пацієнтів до терапії, що було підтверджено у ретроспективному дослідженні [16].

Результати проведеного нами дослідження щодо важливості раннього досягнення цільового глікемічного контролю наголошують, що при ЦД2 максимальні переваги для пацієнтів забезпечує саме поєднання підходів: забезпечення органопротекції цукрознижувальними препаратами з доведеними властивостями впливати на результати та прогноз, а також досягнення адекватного глікемічного контролю на всьому протязі

захворювання (тривалість якого часто вимірюється вже кількома десятиліттями), з неминучою необхідністю як долати клінічну інерцію, так і враховувати індивідуальні характеристики конкретного пацієнта при їх динамічних змінах.

Висновки

Терапія фіксованими дозами метформіну й глімепіриду демонструє високу ефективність і безпеку та підвищує прихильність пацієнтів до лікування. Застосування комбінації фіксованих доз метформіну та глімепіриду (Дуглимакс®) вірогідно поліпшує стан вуглеводного обміну у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Така терапія є безпечною завдяки низькому ризику розвитку гіпоглікемічних станів, відсутності побічних ефектів та негативного впливу на масу тіла.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Weiss T, Iglay K, Gulati T, Rajpathak S, Yang L, Blonde L. Secondary metformin monotherapy failure in individuals with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Jun;9(1):e002127. doi: 10.1136/bmjdc-2021-002127. PMID: 34167954; PMCID: PMC8230991.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009. Erratum in: *Diabetes Care*. 2024 May 02. PMID: 38078590; PMCID: PMC10725810.
- Yu J, Lee SH, Kim MK. Recent Updates to Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Feb;37(1):26-37. doi: 10.3803/EnM.2022.105. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35255599; PMCID: PMC8901964.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Aijan RA, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5060. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Feb 16;45(7):518. PMID: 37622663.
- Fernandes G, Sawhney B, Hannachi H, Liu J, Wang T, Fu AZ, et al. Distance to glycemic goal at the time of treatment intensification in patients with type 2 diabetes mellitus failing metformin monotherapy in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2020 May;36(5):741-748. doi: 10.1080/03007995.2020.1722623. Epub 2020 Feb 5. PMID: 31990206.
- Xie X, Wu C, Hao Y, Wang T, Yang Y, Cai P, et al. Benefits and risks of drug combination therapy for diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Dec 19;14:1301093. doi: 10.3389/fendo.2023.1301093. PMID: 38179301; PMCID: PMC10766371.
- Karki N, Kandel K, Shah K, Prasad P, Khanal J. Combination Therapy in Diabetes Mellitus Patients Attending Outpatient Department in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2022 Dec 1;60(256):1016-1020. doi: 10.31729/jnma.7642. PMID: 36705114; PMCID: PMC9795118.
- Piya MK, Hocking S. Challenges in achieving racial and ethnic health equity in type 2 diabetes: access to newer medications. *Lancet Reg Health Am*. 2024 May 23;34:100784. doi: 10.1016/j.lana.2024.100784. PMID: 38817955; PMCID: PMC11137501.
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001. PMID: 37150579.
- Borse SP, Chhipa AS, Sharma V, Singh DP, Nivsarkar M. Management of Type 2 Diabetes: Current Strategies, Unfocussed Aspects, Challenges, and Alternatives. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):109-121. doi: 10.1159/000511002. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32818934; PMCID: PMC8114074.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140.
- Olomu A, Kelly-Blake K, Hart-Davidson W, Gardiner J, Luo Z, Heisler M, et al. Improving diabetic patients' adherence to treatment and prevention of cardiovascular disease (Office Guidelines Applied to Practice-IMPACT Study) — a cluster randomized controlled effectiveness trial. *Trials*. 2022 Aug 15;23(1):659. doi: 10.1186/s13063-022-06581-6. PMID: 35971135; PMCID: PMC9376908.
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Personalized approach for type 2 diabetes pharmacotherapy: where are we and where do we need to be? *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Nov;22(16):2113-2125. doi: 10.1080/14656566.2021.1967319. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34435523.
- Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L. Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy in Treatment-Naïve Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2018 Oct;9(5):1995-2014. doi: 10.1007/s13300-018-0493-2. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30155646; PMCID: PMC6167297.
- Hwang YC, Kang M, Ahn CW, Park JS, Baik SH, Chung DJ, et al. Efficacy and safety of glimepiride/metformin sustained release once daily vs. glimepiride/metformin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2013 Mar;67(3):236-43. doi: 10.1111/ijcp.12071. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23336668.
- Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: A comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clinical Therapeutics*. 2002;24(3):460-467. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(02\)85047-0](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(02)85047-0).

Отримано/Received 03.05.2024

Рецензовано/Revised 09.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.06.2024 ■

Information about author

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Pankiv

Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of metformin and glimepiride fixed-dose combination in patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. Monotherapy for type 2 diabetes (T2DM) is effective only for a limited time. At the same time, the rationality of drug combinations remains an important component of successful management of T2DM. In this context, given the complex multifactorial pathogenesis of T2DM, it is optimal to influence various mechanisms of hyperglycemia. Compared to other sulfonylurea drugs, the use of glimepiride in the treatment of T2DM stimulates the pancreas significantly less, thus preserving its resource, does not lead to hyperinsulinemia, and also provides the highest safety profile with the least stimulating effect on insulin secretion. The purpose of the study was to determine the effectiveness and safety of the combination of metformin and glimepiride when using in everyday clinical practice for patients with type 2 diabetes with a level of glycated hemoglobin (HbA1c) of 8.0–9.0 %. **Materials and methods.** Fifty-seven patients with T2DM were included in the study, 19 men (mean age 51.9 ± 6.9 years) and 38 women (mean age 53.9 ± 6.1 years). The average duration of T2DM was 6.3 ± 2.3 years. Patients had an average body mass index of 30.8 ± 1.2 kg/m² at the time of inclusion in the study. Participants were prescribed a fixed combination of metformin and glimepiride (Duglimax® 2/500) for three months 1 or 2 times a day. Analysis of treatment effectiveness was

performed monthly and at the end of treatment. **Results.** The average level of HbA1c in 57 patients with T2DM was 8.42 ± 0.19 %, fasting plasma glucose was 10.21 ± 1.02 mmol/l. Three months after the start of combined treatment, the HbA1c level significantly decreased to 7.25 ± 0.16 % ($p < 0.05$). The average reduction in HbA1c after switching to additional metformin and glimepiride therapy was 1.17 ± 0.14 %. The proportion of patients who achieved the level of HbA1c < 7.5 % was 56.1 % after 3 months ($p < 0.05$). The effectiveness of prescribing a fixed combination of metformin and glimepiride is also confirmed by the high percentage of patients who achieved HbA1c < 7.0 % (24.5 %; $p < 0.05$). Not a single case of hypoglycemia or other adverse events was registered during the entire study period. **Conclusions.** Therapy with fixed doses of metformin and glimepiride demonstrates high efficacy and safety and increases patient adherence to treatment. The use of a fixed-dose combination of metformin and glimepiride (Duglimax®) reliably improves the state of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes. Such therapy is safe due to the low risk of developing hypoglycemic conditions, the absence of side effects and a negative impact on body weight.

Keywords: type 2 diabetes; treatment; metformin; glimepiride

Коваль С.М., Рєзнік Л.А., Старченко Т.Г., Милославський Д.К.
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Підвищення альбумін-креатинінового співвідношення сечі як один з найбільш ранніх маркерів ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Поєднаний перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) асоціюється з особливо високим ризиком серцево-судинних і ниркових ускладнень. Відповідно до чинних міжнародних рекомендацій для діагностики хронічної хвороби нирок (ХХН) використовують два критерії: розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) та альбумін-креатинінове співвідношення (АКС) сечі. Але на сьогодні характер і етапність змін АКС сечі та їх взаємозв'язок зі змінами рШКФ у хворих на АГ з ЦД2 недостатньо вивчені. **Мета:** вивчення частоти і вираженості підвищення АКС сечі у хворих на АГ з ЦД2. **Матеріали та методи.** Обстежено 44 хворі на АГ II стадії, 2–3-го ступеня з ЦД2 віком від 40 до 64 років: чоловіків — 20 (45 %), жінок — 24 (55 %). Обстеження хворих проводили з використанням стандартних клінічних, антропометричних, лабораторних та інструментальних методів. Діагностику АГ, ЦД2, серцево-судинних захворювань, їх факторів ризику, ХХН та категорій змін рШКФ і альбумінурії оцінювали згідно з європейськими та українськими рекомендаціями. Визначення рШКФ проводили за формулою СКД-EPI з урахуванням рівнів креатиніну сироватки крові, альбумінурію діагностували за допомогою оцінки АКС у ранковій порції сечі. **Результати.** При аналізі змін рШКФ у 41 % хворих на АГ з ЦД2 реєструється зниження рШКФ до категорії G3a, що вказує на наявність ураження нирок як органа-мішені. Аналіз змін АКС сечі дозволяє виявити ураження нирок як органа-мішені (помірне підвищення АКС сечі до категорії A2) у вірогідно більшої частини хворих — у 65 % осіб. Помірне підвищення АКС у сечі діагностується не тільки у переважної більшості хворих на АГ з ЦД2 зі зниженням рШКФ до категорії G3a (у 89 % осіб), але й у 55 % хворих з незначним зниженням рШКФ (категорія G2), а також у 25 % хворих з нормальним або високим показником рШКФ. Визначення ризику прогресування ХХН на підставі одночасного аналізу показника рШКФ і показника АКС в сечі свідчить про те, що у переважної більшості хворих на АГ з ЦД2 (72 %) існує підвищений ризик прогресування ХХН, і тільки менше ніж третина таких хворих може бути віднесена до категорії низького ризику прогресування ХХН. **Висновки.** Підвищення показника АКС сечі може розглядатись як більш ранній маркер ураження нирок у хворих на АГ з ЦД2, ніж зниження рШКФ, яке визначається за рівнем креатиніну в сироватці крові. Визначення АКС сечі повинно проводитись додатково до визначення рШКФ у всіх хворих цієї категорії з метою найбільш ранньої діагностики ураження нирок та прогнозування ризику прогресування ХХН і серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2-го типу; хронічна хвороба нирок; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; альбумін-креатинінове співвідношення сечі

Вступ

Поєднаний перебіг таких захворювань, як артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), асоціюється з особливо високим ризиком серцево-судинних і ниркових ускладнень [1, 2]. Актуальність проблеми пов'язана і з великою поширеністю цієї коморбідної патології. Так, станом на 2021 рік кількість хворих на ЦД2 у світі становила 537 мільйонів осіб [3, 4]. У переважній більшості хворих на ЦД2 діагностують АГ [5]. За даними дослідження EUROASPIRE, АГ виявлялась у 80 % чоловіків і 87 % жінок з ЦД2 [6]. Обидва захворювання мають спільні органи-мішені [7, 8]. Одним з найбільш важливих органів-мішеней, які дуже часто та закономірно уражуються і при АГ, і при ЦД2, є нирки [9, 10]. Унаслідок ураження нирок розвивається таке тяжке ускладнення, як хронічна хвороба нирок (ХХН), і саме ЦД2 є найбільш потужним із відомих на сьогодні фактором ризику розвитку та прогресування ХХН [11, 12]. Друге місце серед причин розвитку ХХН посідає АГ [13, 14].

Відповідно до чинних європейських рекомендацій для діагностики ХХН використовують два критерії: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), яку обчислюють з урахуванням рівнів креатиніну в сироватці крові за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (2009) — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), та альбумін-креатинінове співвідношення (АКС) сечі [15, 16]. Але зараз характер і етапність змін АКС сечі та їх взаємозв'язок зі змінами рШКФ у хворих на АГ, яка перебігає у поєднанні з ЦД2, недостатньо вивчені. Залишається актуальним питання можливості використання підвищення АКС сечі як одного з найбільш ранніх маркерів прогресування ураження нирок, які можуть виявлятися задовго до розвитку тяжких та термінальних стадій ХХН у хворих на таку коморбідну патологію, як АГ у поєднанні з ЦД2.

Мета дослідження: вивчити частоту і вираженість підвищення АКС сечі у хворих на АГ з ЦД2.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у відділі артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень на базі спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (ліцензія «Медична практика», АЕ № 197294, діє з 06.06.2013, МОЗ України).

Усього було обстежено 44 хворі на АГ з ЦД2 віком від 40 до 64 років (середній вік $53,4 \pm 4,3$ року): чоловіків було 20 (45 %), жінок — 24 (55 %). Критерії включення в дослідження: наявність підписаної інформованої згоди на участь у дослідженні, вік від 40 до 64 років, встановлений діагноз есенціальної АГ II стадії та 2-го або 3-го ступеня в поєднанні з ЦД2 тривалістю менше ніж 10 років.

Критерії виключення з дослідження: симптоматичні АГ, есенціальна АГ II стадії та 2-го або 3-го ступеня в поєднанні з ЦД2 тривалістю понад 10 років, ЦД2 тяжкого ступеня, ХХН вище за IIIa стадію, ЦД1 та інші захворювання ендокринних органів, гострий інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, стабільна сте-

нокардія (III–IV функціонального класу (ФК)), інсульт, серцева недостатність (СН) ІІБ стадії та III–IV ФК за NYHA, вагітність, лактація, вроджені та набуті вади серця, тяжка супутня патологія (тяжкі захворювання нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту, бронхолегеневі захворювання).

Ця робота була проведена з дотриманням принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, етичних та морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики і норм GCP (1992 р.), GLP (2002 р.). Протокол роботи був ухвалений Комітетом з медичної етики при ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

За ступенем АГ хворі розподілялись таким чином: АГ 2-го ступеня реєструвалась у 19 осіб (43 %), АГ 3-го ступеня — у 25 (57 %); за станом компенсації ЦД2: стан компенсації ЦД2 виявлено у 10 (23 %) хворих, стан декомпенсації — у 34 хворих (77 %).

У хворих виявлялись такі фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ): надлишкова маса тіла — у 12 осіб (27 %), ожиріння I ступеня — у 18 осіб (41 %), ожиріння II ступеня — у 14 хворих (32 %), паління — у 12 осіб (27 %). Також були діагностовані такі ССЗ: ішемічна хвороба серця (ІХС) у вигляді стабільної стенокардії I–II ФК — у 17 хворих (38 %), СН I стадії — у 10 осіб (23 %), СН ІІА стадії — у 9 осіб (20 %).

Обстеження хворих проводили з використанням стандартних клінічних, антропометричних, лабораторних та інструментальних методів.

Діагностику АГ, ЦД2 та ССЗ і їх факторів ризику проводили відповідно до чинних європейських та національних рекомендацій [1, 5, 17–19].

Наявність ХХН та категорії змін рШКФ і альбумінурії оцінювали згідно з європейськими рекомендаціями [12, 15]. Ризик прогресування ХХН визначали на підставі сукупного аналізу показників рШКФ та АКС сечі [12].

Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнями глікемії натще, постпрандіальної глікемії та рівнями глікованого гемоглобіну (HbA1c) ферментативним методом з використанням аналізатора Humareazer 2000 (Німеччина). Оцінку ліпідного обміну проводили з використанням ферментативного методу за допомогою аналізатора Humareazer 2106–1709 (Німеччина).

Визначення рШКФ проводили за формулою СКД-ЕРІ з урахуванням рівнів креатиніну сироватки крові, який вимірювали за допомогою ферментативного методу [15]. Альбумінурію діагностували за допомогою оцінки АКС у ранковій порції сечі [12]. Для визначення АКС проводили вимірювання вмісту альбуміну в сечі імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Альбумін-ІФА» виробництва «Гранум» (Україна) та вмісту креатиніну у сечі за допомогою фотометричного методу (модифікація Яффе без депротейнізації) із використанням набору реактивів Liguick Cor-CREATININE виробництва CORMAY (Польща).

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою стандартних методів із застосуванням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 7.0 та SPSS 19.0.

Результати

Результати аналізу функції нирок за даними змін показника рШКФ (за рівнем креатиніну в сироватці крові) у хворих на АГ з ЦД2 свідчать про її зниження у більшості обстежених хворих. Так, незначне зниження рШКФ у межах категорії G2 (60–89 мл/хв/1,73 м²) було виявлено у 22 хворих (50 %), зниження рШКФ від незначного до помірного рівня, у межах категорії G3a (30–59 мл/хв/1,73 м²) — у 18 пацієнтів (41 %). Однак у невеликої частини хворих цієї категорії (4 хворі (9 %)) ще спостерігається і нормальна або висока рШКФ у межах категорії G1 (≥ 90 мл/хв/1,73 м²).

Тобто за результатами визначення показника рШКФ у 41 % пацієнтів вже діагностується ураження нирок як органа-мішені ХХН 3а. Зниження показника рШКФ до категорії G3a, за сучасними рекомендаціями [12], розглядається як чітка ознака такого ураження.

Водночас аналіз змін показника АСК сечі свідчить про те, що ураження нирок як органа-мішені вже існує у вірогідно більшій частині даної категорії хворих — у 29 осіб (65 %, $p < 0,05$). Саме у такої кількості хворих виявляється помірне підвищення показника АСК сечі в межах категорії A2 (30–300 мг/г). У вірогідно меншій частині хворих (у 15 хворих (35 %, $p < 0,05$)) показник АСК сечі залишався в межах нормального або незначно підвищеного рівня — у межах категорії альбумінурії A1 (< 30 мг/г).

При аналізі частоти і вираженості підвищення показника АСК сечі в обстежених хворих на АГ з ЦД2 та різними категоріями змін рШКФ (за рівнем креатиніну в сироватці крові) отримані наступні дані. Встановлено, що помірне підвищення АСК сечі (категорія альбумінурії A2 (30–300 мг/г), яке вже розглядається як ураження нирок як органа-мішені, діагностується у переважній кількості хворих на АГ з ЦД2 зі зниженням рШКФ до категорії G3a — у 89 %. Водночас вказане помірне підвищення АСК сечі виявляється і у 55 % хворих з незначним зниженням рШКФ (категорія G2), а також у

25 % хворих з нормальним або високим показником рШКФ (табл. 1).

Однак треба вказати, що у всіх підгрупах хворих з різними категоріями рШКФ (G1, G2 та G3a) виявлялись хворі з нормальним або незначно підвищеним рівнем альбумінурії в межах категорії A1 (< 30 мг/г). Найбільшою частотою таких хворих була в підгрупах хворих з категоріями рШКФ G1 та G2 (табл. 1). Серед хворих з категорією рШКФ G3a підвищення альбумінурії не виявляється в 11 % осіб (показник АСК сечі у цих хворих залишався в межах категорії альбумінурії A1). Однак відсоток таких хворих у пацієнтів з рШКФ G3a був вірогідно менший (11 %, $p < 0,05$), ніж відсоток хворих з помірним підвищенням АСК сечі (89 %) (табл. 1).

У рамках цього дослідження був вивчений ризик прогресування ХХН до термінальної стадії у хворих на АГ з ЦД2. З цією метою проведений комплексний аналіз змін рШКФ (за рівнем креатиніну сироватки крові) та альбумінурії (за показником АСК сечі).

За результатами такого аналізу встановлено, що у переважній більшості хворих на АГ з ЦД2 (72 %) виявляється підвищений ризик прогресування ХХН: у 36,3 % хворих — високий та у 36,3 % — помірний. Тільки менше ніж третина хворих (27,4 %) може бути віднесена до категорії низького ризику прогресування ХХН (табл. 2).

Обговорення

У результаті роботи встановлено, що у значній частині хворих на АГ у поєднанні з ЦД2 реєструється ураження нирок як органа-мішені. При цьому визначення АСК сечі дозволяє виявити вказане ураження нирок у вірогідно більшій частині хворих (у 65 % осіб), ніж визначення рШКФ за рівнем креатиніну в сироватці крові (у 41 % осіб).

Важливим результатом дослідження є виявлення підвищення АСК сечі до категорії альбумінурії A2 у 55 % хворих на АГ з ЦД2, у яких за даними рШКФ ще не діагностується ураження нирок як органа-мішені. Тобто підвищення АСК у сечі може розглядатись як

Таблиця 1. Частота (абс. знач. та відсотки) альбумінурії (за показником АСК сечі) у хворих на АГ з ЦД2 і різними категоріями рШКФ (за рівнем креатиніну сироватки крові)

Категорії альбумінурії (за показником АСК сечі)	Категорії рШКФ (за рівнями креатиніну сироватки крові)		
	Категорія G1: рШКФ нормальна або висока (рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м ²), n = 4	Категорія G2: рШКФ незначно знижена (рШКФ = 60–89 мл/хв/1,73 м ²), n = 22	Категорія G3a: рШКФ знижена від незначного до помірного рівня (рШКФ = 30–59 мл/хв/1,73 м ²), n = 18
Категорія A1: АСК сечі нормальне/незначно підвищене (< 30 мг/г)	3 (75%)	9 (45) $p > 0,05$	3 (11) $p < 0,05$ $p1 < 0,05$
Категорія A2: АСК сечі помірно підвищене (30–300 мг/г)	1 (25) $p2 > 0,05$	12 (55) $p > 0,05$ $p2 > 0,05$	16 (89) $p < 0,05$ $p1 < 0,05$ $p2 < 0,05$

Примітки: p — вірогідність різниці між частотою альбумінурії у хворих з категоріями рШКФ G2 та G3a порівняно з хворими з категорією рШКФ G1; $p1$ — вірогідність різниці між частотою альбумінурії у хворих з категорією рШКФ G3 порівняно з хворими з категорією рШКФ G2; $p2$ — вірогідність різниці між частотою альбумінурії категорії A1 і частотою альбумінурії категорії A2 у підгрупах хворих з різними категоріями рШКФ.

Таблиця 2. Частота (абс. знач. та відсотки) різних категорій ризику прогресування ХХН у хворих на АГ з ЦД2 за даними комплексної оцінки змін рШКФ і альбумінурії

Категорії ризику прогресування ХХН	Хворі на АГ з ЦД2 (n = 44)
Низький ризик прогресування ХХН: категорії рШКФ G1 (рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м ²) або G2 (рШКФ = 60–89 мл/хв/1,73 м ²) на фоні категорії альбумінурії A1 (АКС сечі нормальне/незначно підвищене (< 30 мг/г))	12 (27,4)
Помірний ризик прогресування ХХН: категорії рШКФ G1 (рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м ²) або G2 (рШКФ = 60–89 мл/хв/1,73 м ²) на фоні категорії альбумінурії A2 (АКС сечі помірно підвищене (30–300 мг/г)) або категорія рШКФ G3a (рШКФ = 30–59 мл/хв/1,73 м ²) на фоні категорії альбумінурії A1 (АКС сечі нормальне/незначно підвищене (< 30 мг/г))	16 (36,3) p > 0,05
Високий ризик прогресування ХХН: категорія рШКФ G3a (рШКФ = 30–59 мл/хв/1,73 м ²) на фоні категорії альбумінурії A2 (АКС сечі помірно підвищене (30–300 мг/г))	16 (36,3) p > 0,05 p1 > 0,05
Помірний + високий ризик прогресування ХХН	32 (72) p < 0,05

Примітки: p — вірогідність різниці між частотою помірною, високою, помірною + високою ризику і частотою низького ризику; p1 — вірогідність різниці між частотою високою і помірною ризику.

більш ранній маркер ураження нирок у цієї коморбідної категорії хворих, ніж зниження рШКФ, яке визначається за рівнем креатиніну в сироватці крові.

Суттєве клінічне значення має також і той факт, що визначення АКС сечі додатково до показника рШКФ за рівнем креатиніну в сироватці крові дозволяє своєчасно стратифікувати хворих на АГ з ЦД2 за ризиком прогресування ХХН згідно із сучасними європейськими рекомендаціями [12].

Отримані в роботі дані про значну частоту ураження нирок у хворих на АГ з ЦД2 у цілому порівнянні з результатами інших досліджень. У низці таких досліджень показано, що найбільш частою причиною ХХН є ЦД2. Але другою за частотою причиною розвитку ХХН після ЦД2 є АГ [20, 22, 23].

Однак невирішеним залишається питання послідовності змін рШКФ і альбумінурії, наявність і вираженість альбумінурії при різних варіантах змін рШКФ у хворих на АГ, ЦД2, а також при поєднанні АГ з ЦД2. Так, у низці досліджень вказується на те, що альбумінурія може виникати тільки після зниження рШКФ [14]. Однак інші роботи наводять свідчення того, що альбумінурія запобігає зниженню рШКФ, зокрема, при ЦД2 та поєднанні ЦД2 з АГ [24, 25]. У проведеному нами дослідженні достатньо чітко показано, що помірне підвищення альбумінурії до категорії A2 за даними визначення АКС сечі розвивається у третини хворих на АГ з ЦД2 ще до зниження рШКФ до категорії G3a, яка є одним з критеріїв ураження нирок як органа-мішені.

При обговоренні цієї проблеми необхідно особливо підкреслити вагомое прогностичне значення альбумінурії щодо як прогресування ХХН, так і розвитку серцево-судинних подій [14, 26, 27].

Отримані результати проведеного дослідження, а також вищенаведені літературні дані свідчать про те, що підвищення АКС сечі до категорії помірної альбумінурії A2 є одним з ранніх маркерів ураження нирок у хворих на АГ з ЦД2, і оцінка цього показника повинна про-

водитись додатково до визначення рШКФ у хворих цієї категорії для найбільш ранньої діагностики ураження нирок та прогнозування ризику прогресування ХХН і серцево-судинних ускладнень.

Висновки

Встановлено, що при аналізі змін рШКФ (за рівнем креатиніну в сироватці крові) у 41 % хворих на АГ у поєднанні з ЦД2 реєструється зниження рШКФ до категорії G3a, що вказує на наявність ураження нирок як органа-мішені. Аналіз змін АКС сечі дозволяє виявити ураження нирок як органа-мішені (помірне підвищення АКС сечі до категорії A2) у вірогідно більшої частини хворих — у 65 % осіб.

Помірне підвищення АКС сечі (категорія альбумінурії A2) діагностується не тільки у переважній більшості хворих на АГ з ЦД2 зі зниженням рШКФ до категорії G3a (у 89 % осіб), але й у 55 % хворих з незначним зниженням рШКФ (категорія G2) і навіть у 25 % хворих з нормальним або високим показником рШКФ (за креатиніном у сироватці крові).

Визначення ризику прогресування ХХН на підставі комплексного аналізу показника рШКФ (за рівнем креатиніну в сироватці крові) і показника АКС сечі свідчить про те, що у переважній більшості хворих на АГ з ЦД2 (72 %) існує підвищений ризик прогресування ХХН (у 36 % хворих — високий та у 36 % — помірний), і тільки менше ніж третина таких хворих може бути віднесена до категорії низького ризику прогресування ХХН.

Підвищення показника АКС сечі до категорії помірної альбумінурії A2 є більш раннім маркером ураження нирок у хворих на АГ з ЦД2, ніж зниження рШКФ, яке визначається за рівнем креатиніну в сироватці крові. Тому визначення АКС сечі необхідно проводити додатково до оцінки рШКФ у цих хворих з метою найбільш ранньої діагностики ураження нирок та прогнозування ризику прогресування ХХН і серцево-судинних ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Коваль С.М. — загальне керівництво роботою, формування вступу та висновків; Рєзнік Л.А., Старченко Т.Г. — пошук в наукометричних базах та написання статті; Милославський Д.К. — систематизація літературних джерел та формування переліку посилань.

Список літератури

- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194. PMID: 37345492.
- Koval S, Penkova M, Mysnychenko O. Changes in the nature of the disease in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus — representatives of the civilian population after a long stay in the combat zone. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(8):586-591. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1342>.
- Pankiv V. Type 2 diabetes mellitus: current international guidelines, personalized approach and real outpatient practice. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(6):463-470. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384>.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Oct;204:110945. PMID: 34879977; PMCID: PMC11057359.
- Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44, Iss 39:4043-4140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
- Tuttolomondo A, Cirrincione A, Casuccio A, et al. Efficacy of dulaglutide on vascular health indexes in subjects with type 2 diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jan 4;20(1):1. doi: 10.1186/s12933-020-01183-5. PMID: 33397395; PMCID: PMC7784355.
- Koval SM, Yushko KO. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Part I. Definition of the problem, stratification of cardiovascular risk and the main directions of prevention of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*;13(5):11-19. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.13.5.2020.218437>.
- Włodarczyk B, Borkowska A, Włodarczyk P, Malecka-Panas E, Gasiórowska A. Serum Levels of Insulin-like Growth Factor 1 and Insulin-like Growth Factor-binding Protein 2 as a Novel Biomarker in the Detection of Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Oct;54(9):e83-e88. doi: 10.1097/MCG.0000000000001297. PMID: 31851103.
- Liu J, Zhuang T, Pi J, Chen X, Zhang Q, Li Y, et al. Endothelial Forkhead Box Transcription Factor P1 Regulates Pathological Cardiac Remodeling Through Transforming Growth Factor- β 1-Endothelin-1 Signal Pathway. *Circulation*. 2019 Aug 20;140(8):665-680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039767. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31177814.
- Yao ZH, Xie HJ, Yuan YL, Huo YT, Cao J, Lai WY, et al. Contraction-dependent TGF- β 1 activation is required for thrombin-induced remodeling in human airway smooth muscle cells. *Life Sci*. 2018 Mar 15;197:130-139. doi: 10.1016/j.lfs.2018.02.012. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29428600.
- Chernyshov VA, Nesen AO, Semenyovych PS, Shkapo VL. Risk Factors Associated with Diabetic Nephropathy and Their Clinical Significance. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2022;7(39):57-64. DOI: 10.26693/jmbs07.05.057.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.
- Abdelwahid HA, Dahlan HM, Mojemamy GM, Darraj GH. Predictors of microalbuminuria and its relationship with glycemic control among Type 2 diabetic patients of Jazan Armed Forces Hospital, southwestern Saudi Arabia. *BMC Endocrine Disorders*. 2022;22:307. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01232-y>.
- Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):5-14. doi: 10.1038/kisup.2012.77. PMID: 25598998; PMCID: PMC4284512.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1941-51. doi: 10.1001/jama.2012.3954. PMID: 22570462; PMCID: PMC3837430.
- Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment. Edited by V.M. Kovalenko, M.I. Lutaya, Sirenko Y.M., Sychova O.S. K.: MORION, 2021. 320.
- Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care. Type 2 diabetes. Order of the Ministry of Health of Ukraine. 12/21/2012, No. 1118:115. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/view/moz21173>.
- Diabetes. Evidence-based Clinical guideline, Ministry of Health of Ukraine. 2022:347. <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/>.
- Boenink R, Astley ME, Huijben JA, Stel VS, Kerschbaum J, Ots-Rosenberg M, et al. The ERA Registry Annual Report 2019: summary and age comparisons. *Clin Kidney J*. 2022;15:452-472.
- Kosiborod MN, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Khalid U, et al. Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb;25(2):468-478. doi: 10.1111/dom.14890. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36200477; PMCID: PMC10092593.
- Ali A, Taj A, Amin MJ, Iqbal F, Iqbal Z. Correlation between Microalbuminuria and Hypertension in Type 2 Diabetic Patients. *Pak*

J Med Sci. 2014 May;30(3):511-4. doi: 10.12669/pjms.303.5042. PMID: 24948969; PMCID: PMC4048496.

23. Bae ES, Hur JY, Jang HS, Kim JS, Kang HS. Risk Factors of Microalbuminuria among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea: A Cross-Sectional Study Based on 2019-2020 Korea National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 25;20(5):4169. doi: 10.3390/ijerph20054169. PMID: 36901179; PMCID: PMC1002237.

24. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. Epub 2010 May 17. PMID: 20483451; PMCID: PMC3993088.

25. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and wit-

hout diabetes: a meta-analysis. *Lancet.* 2012 Nov 10;380(9854):1662-73. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6. Epub 2012 Sep 24. Erratum in: *Lancet.* 2013 Feb 2;381(9864):374. PMID: 23013602; PMCID: PMC3771350.

26. Zeng C, Zhang Y, Deng S, Xin Y, Hu X. Association of Urine Albumin to Creatinine Ratio with Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2023;1-14. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad645>.

27. McGill JB, Haller H, Roy-Chaudhury P, Cherrington A, Wada T, Wanner C, et al. Making an impact on kidney disease in people with type 2 diabetes: The importance of screening for albuminuria *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022 Jul;10(4): e 002806. doi: 10.1136/bmjdr-2022-002806. PMID: 35790319.

Отримано/Received 10.04.2024

Рецензовано/Revised 17.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.06.2024 ■

Information about authors

Sergiy Koval, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergekovalmd@gmail.com; phone: +380 (97) 117-64-14, +380 (57) 373-90-14; <https://orcid.org/0000-0002-8699-2324>

Larisa Rieznik, PhD in Medicine, Senior Research Fellow at the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: larisarezniuk@ukr.net; phone: +380 (67) 714-87-65; <https://orcid.org/0000-0001-5200-3447>

Tetyana Starchenko, PhD in Medicine, Senior Research Fellow at the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: tatstarchenko@gmail.com; phone: +380 (50) 400-96-41; <https://orcid.org/0000-0003-1276-3868>

Dmitry Miloslavsky, PhD in Medicine, Senior Research Fellow at the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: d.miloslavsky@gmail.com; phone: +380 (57) 373-90-56, +380 (50) 951-82-52; <https://orcid.org/0000-0002-3089-3482>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. S.M. Koval — general management of the work, setting the perspective, introduction and conclusions; L.A. Rieznik, T.G. Starchenko — searching in scientometric databases and writing an article; D.K. Miloslavsky — systematization of literary sources and formation of a list of references.

S.M. Koval, L.A. Rieznik, T.G. Starchenko, D.K. Miloslavsky

State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Increase in urine albumin-to-creatinine ratio as one of the earliest markers of renal damage in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The combination of hypertension and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with a particularly high risk of cardiovascular and renal complications. In accordance with current international guidelines, two criteria are used to diagnose chronic kidney disease (CKD): estimated glomerular filtration rate (eGFR) and urine albumin-to-creatinine ratio (ACR). However, at present, the nature and stages of changes in urine ACR and their relationship with changes in eGFR in hypertensive patients with T2DM have not been sufficiently studied. The purpose was to investigate the frequency and severity of increased urine ACR in hypertensive patients with T2DM. **Materials and methods.** We examined 44 patients with stage II hypertension grade 2–3 and T2DM aged 40 to 64 years: 20 (45 %) men, 24 (55 %) women. The examination was carried out using standard clinical, anthropometric, laboratory and instrumental methods. Diagnosis of hypertension, T2DM, cardiovascular diseases, their risk factors, CKD and categories of changes in eGFR and albuminuria were assessed in accordance with European and Ukrainian guidelines. eGFR was calculated using the CKD-EPI equation, taking into account serum creatinine levels; albuminuria was diagnosed by assessing ACR in the morning urine. **Results.** When analyzing changes in eGFR, 41 % of hypertensive patients with T2DM had a decrease in eGFR to G3a category, which indicates the presence of kidney

damage as a target organ. Analysis of changes in urine ACR allows us to identify kidney damage as a target organ (a moderate increase in urine ACR to A2 category) in a significantly larger proportion of patients — 65 % of people. A moderate increase in urine ACR is diagnosed not only in most hypertensive patients with T2DM with a decrease in eGFR to G3a category (89 % of cases), but also in 55 % of individuals with a slight decrease in eGFR (G2 category), as well as in 25 % of patients with normal or high eGFR. Determining the risk of CKD progression based on simultaneous analysis of eGFR and urine ACR indicates that the vast majority of hypertensive patients with T2DM (72 %) have an increased risk of CKD progression, and only less than a third can be classified as those at risk of CKD progression. **Conclusions.** An increase in urine ACR can be considered as an earlier marker of kidney damage in hypertensive patients with T2DM than a decrease in eGFR, determined by the level of creatinine in the blood serum. Evaluation of urine ACR should be carried out in addition to the determination of eGFR in all patients in this category in order to diagnose kidney damage as early as possible and predict the risk of CKD progression and cardiovascular complications.

Keywords: hypertension; type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; estimated glomerular filtration rate; urine albumin-to-creatinine ratio

Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Світлик Г.В., Громнацька Н.М., Дроник І.С.,
Абрагамович Х.Я., Діденко О.З., Федечко М.Й., Дробінська Н.В.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ризик виникнення ішемічної хвороби серця у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом

Резюме. Актуальність. Актуальність роботи обумовлена зростанням потреби у персоналізованому підході до ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), що виникли на ґрунті метаболічного синдрому (МС), та встановленні індивідуального ризику для кожного хворого. **Мета:** з'ясувати методику визначення індивідуального ризику виникнення ускладнень у кожного конкретного пацієнта з МС з використанням показників ліпідного, вуглеводного та гормонального спектра. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження 319 осіб з МС. Сформовано 6 клінічних груп. I група включала 82 пацієнти з МС, II — 39 хворих з ЦД2 (стан компенсації) на фоні МС, III — 35 пацієнтів з ЦД2 (стан декомпенсації) на фоні МС, VI група — 44 особи з ІХС на фоні МС, V — 44 пацієнти з ІХС та ЦД2 (стан компенсації) на фоні МС, VI група — 75 хворих з ІХС та ЦД2 (стан декомпенсації) на фоні МС. Контрольна група — 40 здорових осіб. Жінки поміж усіх хворих становили 69,9 %, чоловіки — 30,1 %. Розраховано методику визначення індивідуального ризику ІХС у кожного пацієнта з МС (з/без ЦД) з використанням вищевказаних показників і подальшою побудовою прогностичної моделі ймовірності. **Результати.** Виявлено виражені зрушення вуглеводного обміну за наявності стану декомпенсації у пацієнтів з ЦД2. Неспецифічними виявились зміни ліпідного метаболізму серед усіх груп при ІХС та ЦД2 (стан декомпенсації) з МС. Виявлено взаємозумовлені зміни тиреотропного гормону, кортизолу, пролактину та інсуліну у пацієнтів залежно від форми та тяжкості синдроноподібної патології. Враховуючи вищевказані показники, розраховано модель визначення персоналізованого ризику ІХС для кожного пацієнта з МС (з/без ЦД). Було відібрано 15 факторів, які, за даними власних спостережень, могли б впливати на розвиток ІХС у пацієнтів з МС. При цьому було визначено 10 факторів, які мали вірогідний вплив на розвиток ІХС. Виявлено превентивний характер впливу холестерину ліпопротеїнів високої щільності та пролактину (у жінок) на виникнення ІХС та провокуючий вплив ЦД, віку, рівнів тригліцеридів, тиреотропного гормону, кортизолу, ІМТ та глікованого гемоглобіну. Визначено їх коефіцієнти регресії, вірогідність перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі — за допомогою ксі-квадрату, точність моделі становила 79,4 %, специфічність — 77,3 %, чутливість — 81,9 %. **Висновки.** У пацієнтів з МС спостерігалось збільшення рівня інсуліну та НОМА-ІР, зрушення ліпідного спектра; зростання рівня пролактину у жінок, тиреотропного гормону та кортизолу на фоні нормальних значень вільного тироксину. Декомпенсація ЦД2 супроводжувалась підвищенням рівня кортизолу при нормальних рівнях тиреотропного гормону, на відміну від стану компенсації ЦД2, значення пролактину у жінок вірогідно підвищені, незалежно від компенсації. Запропоновано методику обчислення індивідуального ризику виникнення ішемічної хвороби серця у хворого з метаболічним синдромом із застосуванням показників антропометрії, вуглеводного та ліпідного спектра, кортизолу, пролактину та тиреотропного гормону.

Ключові слова: метаболічний синдром; цукровий діабет 2-го типу; ішемічна хвороба серця; прогнозування; фактори ризику

Вступ

Метаболічний синдром (МС) — комплекс взаємопов'язаних кардіометаболічних розладів, що включає інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові, а також підвищення артеріального тиску (АТ). Його наявність, за результатами дослідження ARIC та JHS, вірогідно збільшує 10-річний ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) [1].

Наявність ЦД удвічі збільшує ризик серцево-судинних подій [2, 3], у кожного третього дорослого з ЦД2 наявне захворювання серцево-судинної системи. Ішемічна хвороба серця (ІХС) стала причиною близько 60 % випадків смерті у хворих на ЦД [4, 5]. Поширеність ЦД та серцево-судинних ускладнень за останні десятиліття зростає і усе частіше стає основною проблемою охорони здоров'я [6]. Актуальність цієї роботи обумовлена зростанням потреби у персоналізованому підході до ведення пацієнтів з ІХС та ЦД2, що виникли на ґрунті МС, та встановленні індивідуального ризику для кожного хворого.

Серцево-судинні захворювання формують негативні демографічні тенденції у світі, що збільшує захворюваність, інвалідність та смертність. За наявності МС ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) збільшується вдвічі, а ризик ЦД2 збільшується у 5 разів. Наявність ЦД2 впливає на ризик ССЗ (діабетичну мікроангіопатію, міокардіодистрофію, вегетативну діабетичну нейропатію, а також атеросклероз коронарних судин та ІХС) [7].

МС, на ґрунті якого виникає синтропічна патологія, викликає особливу зацікавленість сучасних науковців з огляду на вищий ризик несприятливих серцево-судинних подій, атипичний перебіг та поліорганний характер уражень при цьому. Потреба дослідження синтропічної ІХС та ЦД2 на ґрунті МС породжує зацікавленість у персоналізованому підході до діагностики таких пацієнтів, із впливом на тактику їх лікування.

Мета дослідження: з'ясувати методику визначення індивідуального ризику виникнення ускладнень у кожного конкретного пацієнта з метаболічним синдромом з використанням показників ліпідного, вуглеводного та гормонального спектра.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 319 пацієнтів з МС. Проведено формування груп за діагностованими у них ЦД2 та/або ІХС. До I групи увійшли 82 пацієнти з МС. До II групи — 39 пацієнтів з ЦД2 (стан компенсації) з МС. III група сформована з 35 хворих на ЦД2 (стан декомпенсації) з МС. До IV групи належали 44 особи з ІХС і МС. V групу становили 44 пацієнти з ІХС та ЦД2 (стан компенсації) з МС. VI група представлена 75 хворими з ІХС та ЦД2 (стан декомпенсації) з МС. До групи контролю увійшли 40 осіб, що були практично здорові. Чоловіки становили 30,1 %, жінки — 69,9 %.

Дизайн роботи представлений двома етапами дослідження. Перший етап характеризувався проведенням антропометричних, загальноклінічних досліджень; визначено рівні кортизолу, пролактину, вільного тирокси-

ну (vT_4) та тиреотропного гормону (ТТГ), досліджено ліпідний та вуглеводний (індекс НОМА-ІР, глікований гемоглобін — HbA_{1c}, інсулін, глюкоза крові) метаболізм, статистично опрацьовано результати.

На другому етапі створено методику обчислення індивідуального ризику виникнення ІХС у кожного конкретного пацієнта з МС з використанням окремих параметрів ліпідного та вуглеводного обміну і гормональних показників за допомогою побудови прогностичної моделі ймовірності розвитку ІХС у пацієнтів з МС.

Верифікацію МС здійснювали згідно з критеріями, визначеними Міжнародною федерацією діабету (IDF, 2015). ІХС діагностовано відповідно до чинних рекомендацій і настанов Американської асоціації серця та Європейського товариства кардіологів. Діагноз ІХС представлений I–II ФК стабільної стенокардії та I–II ФК серцевої недостатності, що підтверджені раніше проведеними обстеженнями. ЦД2 діагностовано відповідно до чинних рекомендацій ADA та EASD. Критерієм діагностики декомпенсованого ЦД2 були показники HbA_{1c} $\geq 7,5$ %.

Використано метод логістичної регресії з покровком включенням ознак, що були вірогідними. Цей метод дозволив встановити залежність кожної ознаки (ІХС) від декількох інших показників, а також створювати персоналізований прогноз ймовірності розвитку ІХС залежно від індивідуальних значень ознак, що включались у регресійну модель.

Ймовірність виникнення ІХС (M) залежно від встановлених факторів обчислювалась за формулою:

$$M = \frac{1}{1 + e^{-c}} \times 100 \%, \quad (1)$$

де $e = 2,718...$ — основа натуральних логарифмів, C — величина, обчислена за формулою:

$$C = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (2)$$

де K — константа, β_i — коефіцієнти при кожному факторі, x_i — значення факторів.

Теоретично M може приймати значення від 0 % (неможлива подія) до 100 % (подія відбувається завжди). Межею, вище за яку ймовірність виникнення ІХС вважалась високою, прийнято 50,0 %.

Вірогідність обчислених коефіцієнтів перевірялась за допомогою методу Вальда, а цілої моделі — за допомогою ксі-квадрату (Chi-square). Для визначення тієї частки дисперсії, яку можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель факторів, нами аналізувався R-квадрат Наделькеркеса (R Square Nadelkerkes).

Розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

Результати

Досліджено параметри вуглеводного обміну, результати наведені у табл. 1.

Як показано у табл. 1, найвищий рівень глюкози крові натще спостерігався у пацієнтів групи III — 8,45 [8,22; 9,01] ммоль/л та групи VI — 8,25 [7,84; 8,91] ммоль/л, що підтверджує наявність у цих осіб декомпенсованого ЦД2 як без ІХС, так і з ІХС. Цей

показник був вищий щодо контрольних величин (4,55 [3,81; 4,75] ммоль/л) в усіх досліджуваних групах як без ЦД2, так і з ЦД2. Аналогічна динаміка спостерігається щодо показників HbA1c.

Індекс НОМА-IR найвищий у групі V (в осіб з компенсованим ЦД2 та ІХС на ґрунті МС) — 7,5 [6,81; 8,24] у.о. Величини цього індексу також перевищують контрольні значення в усіх досліджуваних групах. Найнижчий рівень інсуліну відзначено у групі VI (з ІХС та декомпенсованим ЦД2 на ґрунті МС) — 9,2 [7,93; 12,71] ОД/мл, а найвищим інсулін був у групі V (з ІХС та компенсованим ЦД2 на ґрунті МС) — 22,79 [21,24; 25,06] ОД/мл.

У табл. 2 показано особливості ліпідного обміну у пацієнтів груп дослідження.

Рівень загального холестерину (ЗХС) усіх досліджуваних груп, крім групи I — 5,04 [4,43; 5,5] ммоль/л, вірогідно перевищував значення групи контролю — 4,8 [3,89; 5,19] ммоль/л. ЗХС групи IV — 5,41 [4,995; 6,51] ммоль/л — вищий щодо показника групи I — 5,04 [4,43; 5,5] ммоль/л, а VI — 5,755 [5,02; 7,05] ммоль/л вірогідно вищий щодо групи III — 5,17 [4,45; 5,98] ммоль/л та V — 5,41 [4,21; 6,02] ммоль/л.

Величини ТГ усіх груп вищі щодо контрольної групи, а у групі VI — 2,57 [1,86; 3,62] ммоль/л — вірогідно вищі від IV — 1,95 [1,38; 2,48] ммоль/л та

V — 2,155 [1,4; 2,78] ммоль/л; ТГ у групі III — 2,23 [1,83; 3,53] ммоль/л — вищі, ніж у групі I — 1,9 [1,73; 2,21] ммоль/л.

Рівень ХС ЛПВЩ знижений відносно референтних значень — 1,25 [1,03; 1,54] ммоль/л — у пацієнтів VI групи — 1,07 [0,88; 1,2] ммоль/л, V — 1,03 [0,94; 1,17] ммоль/л, найнижчий у IV групі — 0,89 [0,8; 1,02] ммоль/л. Вірогідними відмінностями характеризувалися рівні ХС ЛПВЩ між групою IV та групами V, VI та I.

Вірогідно вищими щодо референтних значень — 3,24 [1,87; 3,54] ммоль/л — виявились показники ХС ЛПНЩ VI групи — 3,64 [2,31; 4,29] ммоль/л, а також IV групи — 3,9 [3,24; 4,56] ммоль/л. При цьому у групі IV ХС ЛПНЩ перевищує показники груп I та групи V.

Виявлено вірогідні відмінності ХС ЛПДНЩ. В усіх групах цей показник перевищує референтні значення. Вірогідно вищими відносно групи V — 0,98 [0,64; 1,26] ммоль/л та IV — 0,89 [0,63; 1,13] ммоль/л виявився рівень ХС ЛПДНЩ у групі VI — 1,12 [0,83; 1,65] ммоль/л. Величини КА усіх досліджуваних груп пацієнтів перевищували референтні значення.

Особливості гормонального спектра у пацієнтів досліджуваних груп наведено у табл. 3.

Величини пролактину у жінок у групах V — 14,23 [9,73; 22,0] нг/мл та IV — 13,05 [8,95; 25,39] нг/мл не

Таблиця 1. Особливості вуглеводного обміну у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Група 0, n = 40	Група I, n = 82	Група II, n = 39	Група III, n = 35	Група IV, n = 44	Група V, n = 44	Група VI, n = 75
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,55 [3,81; 4,75]	6,35 [5,83; 6,73] ^{£†}	7,3 [7,23; 7,37] ^{£*‡}	8,45 [8,22; 9,01] ^{£*‡}	6,21 [5,82; 6,53] ^{£†‡}	7,25 [7,23; 7,38] ^{£‡*}	8,25 [7,84; 8,91] ^{£†*‡}
HbA1c, %	4,57 [4,05; 5,21]	5,6 [5,41; 6,12] ^{£†}	6,3 [6,13; 6,71] ^{*‡}	10,4 [9,33; 11,8] ^{*‡}	5,85 [5,52; 6,11] ^{£†}	6,8 [6,45; 7,2] ^{£‡*}	9,95 [8,93; 11,11] ^{£†*‡}
Індекс НОМА-IR, у.о.	2,09 [1,22; 2,69]	4,04 [2,51; 4,96] ^{£†‡}	6,15 [2,91; 12,34] ^{£*}	7,21 [5,14; 9,35] ^{£*}	4,28 [4,22; 4,92] ^{£†}	7,5 [6,81; 8,24] ^{£‡*}	3,3 [2,62; 6,71] ^{£†‡}
Інсулін, ОД/мл	10,03 [5,87; 12,91]	16,05 [9,95; 19,68] ^{£†}	20,25 [9,92; 43,45]	15,6 [12,91; 23,9] [£]	17,2 [17,11; 19,75] ^{£†}	22,79 [21,24; 25,06] ^{£‡*}	9,2 [7,93; 12,71] [†]

Примітки: £ — різниця вірогідна між групами та контролем; * — різниця вірогідна порівняно з групою I; ‡ — різниця вірогідна порівняно з групою II; † — різниця вірогідна порівняно з групою III; ‡ — різниця вірогідна порівняно з групою IV; † — різниця вірогідна порівняно з групою V; * — різниця вірогідна порівняно з групою VI.

Таблиця 2. Порівняння показників ліпідного спектра в осіб досліджуваних груп

Показники	Група 0, n = 40	Група I, n = 82	Група II, n = 39	Група III, n = 35	Група IV, n = 44	Група V, n = 44	Група VI, n = 75
ЗХС, ммоль/л	4,8 [3,89; 5,19]	5,04 [4,43; 5,5] [‡]	5,3 [4,67; 5,83] [£]	5,17 [4,45; 5,98] ^{£*}	5,41 [4,995; 6,51] ^{*‡}	5,41 [4,21; 6,02] ^{£*}	5,755 [5,02; 7,05] ^{£†‡}
ТГ, ммоль/л	0,85 [0,69; 0,94]	1,9 [1,73; 2,21] ^{£*}	2,1 [1,79; 2,3] [£]	2,23 [1,83; 3,53] ^{*‡}	1,95 [1,38; 2,48] ^{£*}	2,155 [1,4; 2,78] ^{£*}	2,57 [1,86; 3,62] ^{‡†}
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,25 [1,03; 1,54]	1,20 [0,98; 1,39] [‡]	1,25 [0,97; 1,54] [†]	1,1 [0,91; 1,28]	0,89 [0,8; 1,02] ^{*†‡}	1,03 [0,94; 1,17] ^{£‡} p6-5 = 0,023	1,07 [0,88; 1,2] ^{‡†}
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,24 [1,87; 3,54]	3,0 [2,54; 3,29] [‡]	3,35 [2,74; 3,71]	3,13 [2,32; 3,65] ^{£*}	3,9 [3,24; 4,56] ^{*†‡}	3,02 [2,41; 3,47] [‡]	3,64 [2,31; 4,29] ^{£*}
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39 [0,31; 0,43]	0,86 [0,79; 1,0] ^{£*}	0,95 [0,81; 1,05] [£]	1,01 [0,83; 1,6] ^{*‡}	0,89 [0,63; 1,13] ^{£*}	0,98 [0,64; 1,26] ^{£*}	1,12 [0,83; 1,65] ^{‡†}
КА, ум.од.	2,3 [1,41; 3,42]	3,3 [3,01; 3,3] ^{£‡*}	4,3 [3,26; 4,48] ^{†*}	3,84 [3,31; 4,89] ^{£*}	5,11 [3,85; 6,78] ^{*‡}	3,01 [2,44; 4,16] ^{‡‡*}	4,59 [3,43; 5,8] ^{£†*}

Примітки: £ — різниця вірогідна між групами та контролем; * — різниця вірогідна порівняно з групою I; ‡ — різниця вірогідна порівняно з групою II; † — різниця вірогідна порівняно з групою III; ‡ — різниця вірогідна порівняно з групою IV; † — різниця вірогідна порівняно з групою V; * — різниця вірогідна порівняно з групою VI.

Таблиця 3. Гормональний спектр у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Група 0, n = 40	Група I, n = 82	Група II, n = 39	Група III, n = 35	Група IV, n = 44	Група V, n = 44	Група VI, n = 75
Пролактин (ж), нг/мл	10,9 [7,7; 15,4]	18,03 [12,26; 30,7] [‡]	19,61 [13,76; 24,63] [‡]	18,08 [11,2; 19,62] [‡]	13,05 [8,95; 25,39]	14,23 [9,73; 22,0]	18,4 [13,44; 33,41] [‡]
Пролактин (ч), нг/мл	7,15 [6,70; 9,50]	12,485 [9,14; 16,1]	13,02 [12,89; 13,59]	8,2 [7,0; 10,7]	8,2 [6,6; 9,45]	8,04 [7,2; 10,97]	9,8 [5,9; 12,2]
ТТГ, мкМО/дл	1,91 [0,97; 2,94]	2,55 [1,425; 6,05] [‡]	2,99 [1,45; 6,35] [‡]	2,31 [1,49; 6,02]	2,85 [1,4; 9,33] [‡]	3,005 [1,045; 7,4] [‡]	2,42 [1,27; 5,57]
вТ ₄ , нг/дл	1,38 [1,20; 1,50]	1,35 [1,075; 1,64]	1,2 [1,01; 1,29]	1,24 [1,01; 1,7]	1,355 [1,13; 1,59]	1,23 [1,05; 1,61]	1,4 [1,19; 1,63]
Кортизол, нг/мл	159,68 [115,32; 188,51]	226,95 [154,98; 292,56] [‡]	177,4 [143,88; 290,56] [‡]	262,5 [195,62; 299,17] [‡]	156,59 [121,78; 271,38] [‡]	154,11 [99,95; 203] [‡]	294,63 [205,78; 348,54] ^{‡†}

Примітки: [‡] — різниця вірогідна між групами та контролем; * — різниця вірогідна порівняно з групою I; [‡] — різниця вірогідна порівняно з групою II; [‡] — різниця вірогідна порівняно з групою III; [‡] — різниця вірогідна порівняно з групою IV; [†] — різниця вірогідна порівняно з групою V; [‡] — різниця вірогідна порівняно з групою VI.

перевищують показників референтних значень. При цьому найвищим виявився рівень пролактину у II групі — 19,61 [13,76; 24,63] нг/мл, що поряд із параметрами VI групи — 18,4 [13,44; 33,41] нг/мл, III — 18,08 [11,2; 19,62] нг/мл та I — 18,03 [12,26; 30,7] нг/мл перевищував контрольні значення (рис. 1).

Значення пролактину у чоловіків усіх досліджуваних груп вірогідно не відрізнялось від контрольних величин, проте спостерігалась тенденція до його підвищення у групі I — 12,485 [9,14; 16,1] нг/мл та II — 13,02 [12,89; 13,59] нг/мл щодо контрольних величин — 7,15 [6,70; 9,50] нг/мл.

Вірогідно перевищували референтні значення рівні ТТГ у пацієнтів V групи — 3,005 [1,045; 7,4] мкОд/дл, II групи — 2,99 [1,45; 6,35] мкМО/дл, а також IV — 2,85 [1,4; 9,33] мкМО/дл і I — 2,55 [1,425; 6,05] мкМО/дл, тоді як групи VI та III перебували на рівні контрольних величин (рис. 2).

Рівні вТ₄ усіх груп дослідження вірогідно не перевищували групу контролю.

У пацієнтів III групи — 262,5 [195,62; 299,17] нг/мл, I групи — 226,95 [154,98; 292,56] нг/мл, а також VI — 294,63 [205,78; 348,54] нг/мл спостерігались підвищені щодо референтних значень параметри кортизолу на відміну від груп II та IV (рис. 3).

У ході виконання роботи відібрано 15 факторів, які, за даними літератури, могли б впливати на розвиток ІХС. Використано метод логістичної регресії, покроково включено вірогідні ознаки за методом Вальда, виокремлено 10 факторів, які мають вірогідний вплив на розвиток ІХС. Значення їх коефіцієнтів регресії наведено в табл. 4.

З аналізованих факторів дев'ять мали кількісну шкалу, а один (ЦД2) — порядкову напівкількісну (0 — відсутність ЦД2, 1 — наявність компенсованого ЦД2, 2 — наявність декомпенсованого ЦД2). Встановлено, що два фактори мали превентивну дію на появу ІХС — пролактин (ж) та ХС ЛПВЩ, а інші вісім параметрів мали провокуючий вплив.

Вірогідність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі — за допомогою ксі-квадрату, значення якого 198,4 вказувало на те, що отримана модель є вірогідною, з ймовірністю

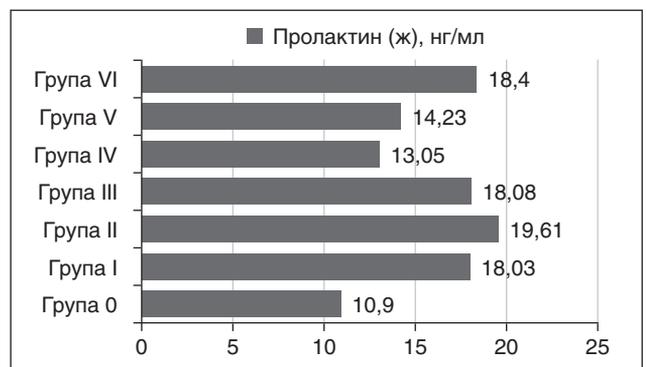


Рисунок 1. Величини пролактину у жінок досліджуваних груп

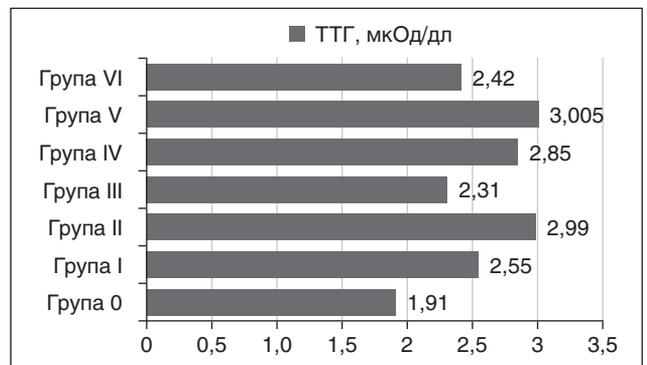


Рисунок 2. Величини ТТГ у пацієнтів досліджуваних груп

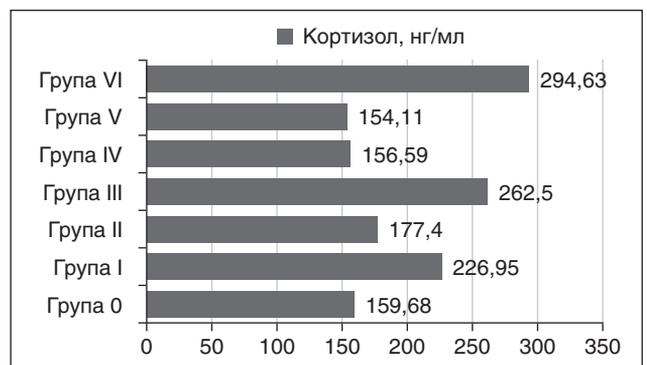


Рисунок 3. Величини кортизолу у пацієнтів досліджуваних груп

Таблиця 4. Коефіцієнти регресії щодо виникнення ІХС у пацієнтів з МС за методом логістичної регресії

№ п/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_i)
1	ЦД	X_1	0,9405
2	Вік, повних років	X_2	0,1774
3	Кортизол, нг/мл	X_3	0,0001
4	Пролактин (ж), нг/мл	X_4	-0,0080
5	ТТГ, мкМО/дл	X_5	0,0101
6	ТГ, ммоль/л	X_6	0,0926
7	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	X_7	-1,3751
8	КА, ум.од.	X_8	0,6468
9	ІМТ, кг/м ²	X_9	0,0635
10	НbА1с, %	X_{10}	0,1836
	Константа β_0		-14,5119

помилки менше за 0,1 % ($p < 0,001$). R-квадрат Наделькеркса (R Square Nadelkerkes) становив 0,618, тобто 61,8 % дисперсії щодо виникнення ІХС у пацієнтів з МС, що пояснюється включеними у модель 10 факторами, тоді як решта 38,2 % залежали від параметрів, які не враховувались у регресійному аналізі. Специфічність вищевказаної моделі — 77,3 %, точність — 79,4 %, чутливість — 81,9 %.

Таким чином, підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, ми отримали значення C для визначення ймовірності розвитку ІХС:

$$C = -14,5119 + 0,9405 \times X_1 + 0,1774 \times X_2 + 0,0001 \times X_3 - 0,0080 \times X_4 + 0,0101 \times X_5 + 0,0926 \times X_6 - 1,3751 \times X_7 + 0,6468 \times X_8 + 0,0635 \times X_9 + 0,1836 \times X_{10} \quad (3)$$

На основі отриманого значення C за формулою (1) можливо розрахувати індивідуальний ризик виникнення ускладнень у кожного конкретного пацієнта.

Для кращого розуміння запропонованої моделі наводимо клінічний приклад 1. Пацієнтка Б., 44 роки, має декомпенсований ЦД2, рівень кортизолу становив 243,01 нг/мл, пролактину — 11,74 нг/мл, ТТГ — 35,29 мкМО/дл, ТГ — 3,44 ммоль/л, ХС ЛПВЩ — 1,10 ммоль/л, КА — 5,47 ум.од., ІМТ — 58,8 кг/м², НbА1с — 9,1 %. Підставивши дані в рівняння (3), отримуємо:

$$C = -14,5119 + 0,9405 \times 2 + 0,1774 \times 44 + 0,0001 \times 243,01 - 0,0080 \times 11,74 + 0,0101 \times 35,29 + 0,0926 \times 3,44 - 1,3751 \times 1,10 + 0,6468 \times 5,47 + 0,0635 \times 58,8 + 0,1836 \times 9,1 = 3,21.$$

Підставивши отримане значення C у рівняння (1), отримуємо індивідуальний ризик появи ІХС у даної пацієнтки залежно від встановлених факторів:

$$M = \frac{1}{1 + 2,718^{0,40}} \times 100 \% = 96,12 \%$$

Таким чином, отриманий результат індивідуального ризику появи ІХС (M) становить 96,12 %, що перевищує межу 50,00 %. Отже, у цієї пацієнтки прогнозується поява ІХС. Зіставлення з базою даних засвідчило вірність прогнозу.

Клінічний приклад 2. Пацієнтка В., 54 роки, не має ЦД2, рівень кортизолу становив 336,42 нг/мл, пролактину — 33,4 нг/мл, ТТГ — 1,26 мкМО/дл, ТГ — 2,8 ммоль/л; ХС ЛПВЩ — 1,10 ммоль/л, КА — 2,65 ум.од., ІМТ — 51,9 кг/м²; НbА1с — 5,41 %. Підставивши дані в рівняння (3), отримуємо:

$$C = -14,5119 + 0,9405 \times 0 + 0,1774 \times 54 + 0,0001 \times 336,42 - 0,0080 \times 33,4 + 0,0101 \times 1,26 + 0,0926 \times 2,8 - 1,3751 \times 1,10 + 0,6468 \times 2,65 + 0,0635 \times 51,9 + 0,1836 \times 5,41 = -0,40.$$

Підставивши отримане значення C у рівняння (1), отримуємо індивідуальний ризик появи ІХС у даної пацієнтки залежно від встановлених факторів:

$$M = \frac{1}{1 + 2,718^{0,40}} \times 100 \% = 40,05 \%$$

Таким чином, отриманий результат індивідуального ризику появи ІХС (M) становить 40,05 %, що не перевищує межу 50,00 %. Отже, у цієї пацієнтки не прогнозується поява ІХС. Зіставлення з базою даних засвідчило вірність прогнозу.

Обговорення

Підвищення кортизолу і пролактину спостерігається у відповідь на стрес і запалення при ІХС та ЦД, підвищені рівні кортизолу провокують інсулінорезистентність [7], а зниження рівня ТТГ відбувається у відповідь на стрес та високий рівень кортизолу, що пригнічує ТТГ. Зростання рівня кортизолу у пацієнтів з ЦД2 на ґрунті МС можна вважати маркером декомпенсації діабету. Зміни гормонального спектра при МС свідчать про активацію захисних функцій як відповідь на метаболічні зрушення, тоді як за синтропічної патології відображають тяжкість стану хворого та ступінь декомпенсації. Механізмом підвищення ТТГ при МС є гіперінсулінемія та гіперлептинемія, притаманні таким пацієнтам.

Таким чином, у роботі встановлено методику визначення ризику виникнення ІХС у пацієнтів з ЦД2 та МС на основі дослідження антропометричних даних, вуглеводного, ліпідного та гормонального спектра. Запропоновано персоніфікований підхід до ведення пацієнтів з метаболічним синдромом з визначенням індивідуального ризику синтропічної ІХС. Наведено клінічні приклади використання цього методу.

Дослідження гормонального спектра залучені до визначення індивідуального ризику з огляду на його регулюючий вплив на ліпідний та вуглеводний метаболізм. Параметри гормонального спектра чинять регулюючий вплив на показники ліпідного метаболізму [8]. Пролактин діє на ліпідний обмін через пригнічення ліпопротеїнази, синтез вільних жирних кислот (ВЖК) і регуляцію рівня адипонектину, оскільки рецептори пролактину містяться також і в жировій тканині [9].

Встановлено, що інсулін активує внутрішньоклітинний транспорт ліпідів і стимулює вивільнення ТГ з печінки [10]. Отримані дані дослідження не суперечать літературним, що рівень інсуліну має регулюючу дію на секрецію кортикотропін-рिलізінг-гормону, адренокортикотропного гормону та пролактину за принципом

зворотного зв'язку, а поява декомпенсації ЦД2 супроводжується вираженою гіперглікемією, що є стимулятором секреції пролактину і спричиняє його функціональні транзиторні зміни [11, 12]. З огляду на роль інсуліну у регуляції ліпідного метаболізму шляхом пригнічення синтезу ХС ЛПНЩ, активації ліпопротеїнази, стимулювання катаболізму ХС ЛПВЩ, гальмування гідролізу ТГ та виходу ВЖК у кров, зниження чутливості до нього за умов МС призводить до виражених ліпідних порушень.

Науковцями досліджено наявність кореляційного зв'язку між ТТГ та пролактином, що поряд із кортизолом виступають як стрес-гормони [13]. Оскільки підвищений рівень пролактину у жінок з МС сприяє корекції метаболічних порушень, то нормальні його рівні за умов ІХС на ґрунті МС не забезпечують таких адаптивних реакцій, що і веде до прогресування ліпідних порушень як у досліджуваних пацієнтів, так і за даними літературних джерел [14, 15].

Регуляція ліпідного метаболізму здійснюється також і кортизолом через його дію на ферменти ліпідного обміну. Підвищення активності 11 β -HSD1, що стимулює перетворення неактивної форми кортизолу в активну [16], підвищення рівня кортизолу посилює ліполіз, сприяє збільшенню секреції ХС ЛПДНЩ, ТГ і ХС ЛПНЩ. Це підтверджується літературними даними про наявність позитивних кореляційних зв'язків між кортизолом і ТГ та негативних — з ХС ЛПВЩ [17]. Встановлено також, що рівень кортизолу — стрес-реалізуючого гормону є маркером тяжкості ЦД та його ускладнень [18, 19].

Науковцями встановлено, що у хворих з ІХС на ґрунті МС порушення чутливості до інсуліну, особливо зниження ранньої фази секреції інсуліну, випереджає гіперглікемію і провокує атерогенні зміни, а ІР та гіперглікемія є основними предикторами ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих на МС та ЦД2 [20].

Висновки

У пацієнтів групи метаболічного синдрому без ЦД і без ІХС виявлено зростання рівня ХС ЛПДНЩ, ТГ і КА; індексу НОМА-ІР та інсуліну, величин кортизолу, тиреотропного гормону та пролактину (у жінок).

За появи ІХС при МС у пацієнтів були вірогідно підвищені рівні інсуліну та індексу НОМА-ІР, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ЗХС, ХС ЛПНЩ та знижені — ХС ЛПВЩ, нормальні значення пролактину, кортизолу та вільного тироксину; проте підвищується щодо референтних значень рівень тиреотропного гормону.

Наявність ЦД2 на ґрунті МС, незалежно від ступеня компенсації, у пацієнтів супроводжувалась збільшенням умісту ЗХС, ТГ та ЛПДНЩ. Декомпенсація ЦД у пацієнтів з МС супроводжувалась підвищенням значень кортизолу і рівнями ТТГ у межах референтних значень, на відміну від компенсації ЦД, при цьому величини пролактину у жінок не залежали від компенсації діабету.

Істотно вираженішими змінами ліпідного метаболізму проявлялась декомпенсація ЦД у пацієнтів з ІХС та МС: вищими рівнями ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ на тлі підвищеного рівня кортизолу та пролактину (у жінок) і нормальних значень ТТГ, в_Т та інсуліну (на відміну від компенсованого ЦД). Величини ХС ЛПВЩ не залежали від ступеня компенсації діабету і були однаково зниженими.

Розраховано методику визначення індивідуального ризику виникнення ускладнень у кожного конкретного пацієнта з використанням показників ліпідного, вуглеводного та гормонального спектра. Виявлено, що пролактин (у жінок) та ХС ЛПВЩ мали превентивну дію щодо виникнення ІХС, а ЦД, вік, кортизол, ТТГ, ТГ, КА, ІМТ, HbA_{1c} мали провокуючу дію — при їх збільшенні зростає і ризик ІХС у пацієнтів з МС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Гонорар не задекларовано. Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності». УДК: 616.1+616.3)—056.52—039.51. Шифр: ІН.25.01.0002.016.

Внесок авторів. Чмир Н.В. — концепція і дизайн, збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування; Дутка Р.Я. — аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті; Світлик Г.В. — збір даних, редагування тексту; Громнацька Н.М. — концепція і дизайн; Дроник І.С. — збір даних, інтерпретація даних; Діденко О.З. — концепція і дизайн, редагування; аналіз літератури; Федечко М.Й. — редагування; Абрагамович Х.Я. — збір даних, аналіз літератури; Дробінська Н.В. — аналіз літератури.

Список літератури

1. Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, Guo Y, et al. Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. *Diabetologia*. 2017 Jul; 60(7):1261-1270. doi: 10.1007/s00125-017-4267-6. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28378033; PMCID: PMC5481783.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al.; European Society of Cardiology. *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019*. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1; 41(1):12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 14; 41(47):4507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa062. PMID: 31820000.
3. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733):2215-22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
4. Olesen KKW, Madsen M, Gyldenkerne C, Thrane PG, Thim T, Jensen LO, Botker HE, et al. Ten-year cardiovascular risk in diabetes patients without obstructive coronary artery disease: a retrospective Western Denmark cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jan 21; 20(1):23. doi: 10.1186/s12933-021-01212-x. PMID: 33478504; PMCID: PMC7819163.
5. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Pantou UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 8; 17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6. PMID: 29884191; PMCID: PMC5994068.

6. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. *Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health.* 2020 Mar; 10(1):107–111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001. PMID: 32175717; PMCID: PMC7310804.
7. Gecaite-Stonciene J, Hughes BM, Kazukauskienė N, Bunevicius A, Burkauskas J, Neverauskas J, et al. *Cortisol response to psychosocial stress, mental distress, fatigue and quality of life in coronary artery disease patients. Sci Rep.* 2022 Nov 12; 12(1):19373. doi: 10.1038/s41598-022-23712-w. PMID: 36371452; PMCID: PMC9653469.
8. Kwok MK, Kawachi I, Rehkopf D, Schooling CM. *The role of cortisol in ischemic heart disease, ischemic stroke, type 2 diabetes, and cardiovascular disease risk factors: a bi-directional Mendelian randomization study. BMC Med.* 2020 Nov 27; 18(1):363. doi: 10.1186/s12916-020-01831-3. PMID: 33243239; PMCID: PMC7694946.
9. Macotela Y, Triebel J, Clapp C. *Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. Trends Endocrinol Metab.* 2020 Apr; 31(4):276–286. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.004. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32044206.
10. Kumar M, Ojha S, Rai P, Joshi A, Kamat SS, Mallik R. *Insulin activates intracellular transport of lipid droplets to release triglycerides from the liver. J Cell Biol.* 2019 Nov 4; 218(11):3697–3713. doi: 10.1083/jcb.201903102. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31604801; PMCID: PMC6829650.
11. Chmyr N. *Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022; 18(1):22–35. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1142>.
12. Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, Ruiz-Herrera X, Hernández-Cortés T, Valencia-Jiménez R, et al. *Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. Endocrine.* 2020 Feb; 67(2):331–343. doi: 10.1007/s12020-019-02170-x. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31919769.
13. Asirvatham AR, Balachandran K, Mahadevan S, Balasubramaniam SK. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Recovery Following the 1-mg Overnight Dexamethasone Suppression Test in Healthy Volunteers. Int J Endocrinol Metab.* 2020 Apr 21; 18(2):e94908. doi: 10.5812/ijem.94908. PMID: 32636884; PMCID: PMC7322672.
14. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Soriano E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. *Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. J Neuroendocrinol.* 2020 Nov; 32(11):e12888. doi: 10.1111/jne.12888. Epub 2020 Jul 24. PMID: 33463813.
15. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. *The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 May 13; 11:2042018820917869. doi: 10.1177/2042018820917869. PMID: 32489580; PMCID: PMC7238803.
16. Almeida C, Monteiro C, Silvestre S. *Inhibitors of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 as Potential Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus — A Systematic Review of Clinical and In Vivo Preclinical Studies. Sci Pharm.* 2021 Jan 5; 89(1):5. <https://doi.org/10.3390/scipharm89010005>.
17. Jin Y, Wei D, Liu P, Chen F, Li R, Zhang J, et al. *Serum Cortisol, 25(OH)D, and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Endocrinol.* 2022 Jun 18; 2022:5680170. doi: 10.1155/2022/5680170. PMID: 35761983; PMCID: PMC9233598.
18. Karaca Z, Grossman A, Kelestimur F. *Investigation of the Hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis: a contemporary synthesis. Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jun; 22(2):179–204. doi: 10.1007/s11154-020-09611-3. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33770352.
19. Shams-Alizadeh N, Mehrabizadeh Honarmand M, Hashemi SE, Davoudi I. *The latency period between type 2 diabetes and development of Coronary Artery Disease based on psychological factors. Clin Epidemiol Glob Heal.* 2020 Mar; 8(1):257–64. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.08.009>.
20. Pankiv V, Yuzvenko T, Pankiv I. *Thyroid volume and nodules in patients with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022; 18(5):273–277. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1185>.

Отримано/Received 29.03.2024

Рецензовано/Revised 30.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.06.2024

Information about authors

Nataliya Chmyr, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; phone: +380 (96) 837-69-67; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>

Roman Dutka, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: roman.dutka48@gmail.com; phone: +380 (67) 747-90-84; <https://orcid.org/0000-0002-2130-9811>

Halyna Svitlyk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: h.svitlyk@gmail.com; phone: +380 (67) 989-95-56; <https://orcid.org/0000-0002-1083-3204>

Natalia Hromnats'ka, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: gromnatska@gmail.com; phone: +380 (67) 713-92-32; <https://orcid.org/0000-0002-9872-9451>

Iryna Dronyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: dronyk@gmail.com; phone: +380 (96) 153-52-35; <http://orcid.org/0000-0002-2274-4022>

Khrystyna Abrahamovych, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: nef_kristina@ukr.net; phone: +380 (67) 548-60-87; <https://orcid.org/0000-0002-0557-0227>

Khrystyna Abrahamovych, PhD in Medicine, Assistant, Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: oksanadz1980@gmail.com; phone: +380 (97) 711-77-31; <https://orcid.org/0000-0002-5690-5429>

Maryana Fedechko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: marianafed70@gmail.com; phone: +380 (67) 810-66-87; <https://orcid.org/0000-0002-9688-3420>

Nataliia Drobinska, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: doktornataliia@gmail.com; phone: +380 (93) 112-59-91; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The article is not declared. Competing interests: the funding organizations had no role in the writing of the article or in the decision to submit the report for publication. The study is part of the research work of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine of Danylo Halatsky National Medical University "Features of the clinical course of chronic pathology, taking into account comorbidities". UDC: 616.1+616.3)–056.52–039.51. CIPHER: IH.25.01.0002.016.

Authors' contribution. N.V. Chmyr — concept and design, data collection, literature review, data analysis and interpretation, writing, editing; R.Y. Dutka — analysis and interpretation of data, final approval of the article; H.V. Svitlyk — data collection, text editing; N.M. Hromnats'ka — concept and design; I.S. Dronyk — data collection, data interpretation; K.J. Abrahamovych — data collection, literature analysis; O.Z. Didenko — concept and design, editing; literature analysis; M.Y. Fedechko — editing; N.V. Drobinska — literature analysis.

N.V. Chmyr, R.Y. Dutka, H.V. Svitlyk, N.M. Hromnatska, I.S. Dronyk,
K.J. Abrahamovych, O.Z. Didenko, M.Y. Fedechko, N.V. Drabinska
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome

Abstract. Background. The relevance of this work is due to the growing need for a personalized approach to the management of patients with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) that arose on the background of metabolic syndrome (MS) and determining the individual risk for each patient. The purpose of the study was to find out the methodology for determining the individual risk of complications in each patient with metabolic syndrome using lipid, carbohydrate and hormonal parameters. **Materials and methods.** A study of 319 patients with MS was conducted. Six clinical groups were formed. The first group included 82 patients with MS, the second — 39 patients with T2DM (compensation state) in the background of MS, the third — 35 patients with T2DM (decompensation state) in the background of MS, the fourth — 44 patients with CAD in the background of MS, the fifth — 44 patients with CAD and T2DM (compensation state) in the background of MS, the sixth group — 75 patients with CAD and T2DM (decompensation state) in the background of MS. The control group consisted of 40 healthy individuals. Women accounted for 69.9 % of all patients and men for 30.1 %. The methodology for determining the individual risk of CAD in each patient with MS (with/without T2DM) was calculated using the above indicators with a further construction of a prognostic probability model. **Results.** Patients with T2DM had pronounced changes in carbohydrate metabolism in the presence of decompensation. Changes in lipid metabolism among all groups in CAD and T2DM (state of decompensation) with MS turned out to be non-specific. Interrelated changes in thyroid-stimulating hormone, cortisol, prolactin, and insulin were revealed in patients depending on the form and severity of syntropic

pathology. Given the above parameters, a model for determining the personalized risk of CAD for each patient with MS (with/without diabetes) was calculated. Fifteen factors were selected, which, according to our own observations, could influence the development of CAD in patients with MS. At the same time, 10 factors were identified that had a reliable influence on the development of CAD. The preventive nature of high-density lipoprotein cholesterol and prolactin (in women) effect on the occurrence of CAD and the provoking influence of diabetes, age, triglyceride, thyroid-stimulating hormone, cortisol levels, body mass index, and glycated hemoglobin were revealed. Their regression coefficients were determined, the reliability was checked using the Wald method, and the whole model was checked using the chi-square, the accuracy of the model was 79.4 %, the specificity was 77.3 %, and the sensitivity was 81.9 %.

Conclusions. Patients with MS had an increase in the level of insulin and HOMA-IR, a shift in the lipid spectrum; an increase in the level of prolactin in women, thyroid-stimulating hormone and cortisol against the background of normal values of free thyroxine. Decompensation of T2DM was accompanied by an increase in cortisol at normal levels of thyroid-stimulating hormone, in contrast to the state of T2DM compensation, prolactin in women was significantly increased, regardless of compensation. A method for calculating the individual risk of coronary artery disease in a patient with metabolic syndrome using anthropometric indicators, carbohydrate and lipid spectrum, cortisol, prolactin and thyroid-stimulating hormone is proposed.

Keywords: metabolic syndrome; type 2 diabetes; coronary artery disease, prediction; risk factors

УДК 616.379-008.64:616.12:616.74

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1407>Ковальчук А.В.¹, Зінич О.В.¹, Кушнарєва Н.М.¹, Ковальчук В.М.²,
Прибила О.В.¹, Шишкань-Шишова К.О.¹¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Індикатор остеогенезу — потенційний маркер ризику серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Зростання летальності внаслідок серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) обумовлює необхідність пошуку ефективних стратегій профілактики й лікування. Як одну з потенційних терапевтичних мішеней впливу розглядають остеокальцин, який є доведеним маркером кісткового обміну, що відіграє ключову роль у патогенезі хвороб серцево-судинної системи. **Мета дослідження:** встановити можливі взаємозв'язки між вмістом остеокальцину і тяжкими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) у хворих на цукровий діабет 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 63 пацієнти із ЦД 2-го типу: 40 (63,49 %) чоловіків і 23 (36,51 %) жінки, середній вік — 58,11 ± 1,25 року. Усім визначали показники остеокальцину крові, глікованого гемоглобіну, розраховували індекс маси тіла. Серед обстежених сформовано дві групи: група 1 (n = 30) — з документованими в анамнезі ССЗ, група 2 (n = 33) — без зазначених станів у минулому. У подальшому залежно від величини остеокальцину пацієнтів групи 2 додатково розподілили на підгрупи 2.1 і 2.2 з метою визначення вірогідності різниці між ними в параметрах ехокардіографічного дослідження, яке було виконано всім пацієнтам групи 2. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., США). Відмінність інтерпретували як вірогідну при $p < 0,05$. **Результати.** У пацієнтів групи 1 з документованими в анамнезі ССЗ (гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, стентування коронарних або периферичних артерій на тлі ЦД 2-го типу) спостерігали нижчі значення остеокальцину сироватки крові порівняно з показниками хворих групи 2 без зазначених ускладнень (1,0 [1,0–2,2] проти 2,4 [1,0–3,5], $p = 0,016$). За параметрами ехокардіографії встановлено, що серед пацієнтів без клінічних ознак ССЗ низькі значення остеокальцину сироватки крові асоційовані з виникненням діастолічної дисфункції за типом сповільненої релаксації, гіпертрофією лівого шлуночка та атеросклеротичним ураженням стінок аорти, що не спостерігали у хворих на ЦД 2-го типу з вищими значеннями маркера (1,0 [1,0–2,3] нг/мл проти 3,6 [3,2–4,4] нг/мл, $p < 0,001$). **Висновки.** Взаємозв'язок між вмістом остеокальцину і ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу свідчить про високий потенціал використання остеокальцину сироватки крові, а саме низьких його значень, як маркера тяжких кардіоваскулярних станів у майбутньому. **Ключові слова:** цукровий діабет; остеокальцин; остеогенез; серцево-судинні захворювання

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) і їх ускладнення залишаються причиною смерті хворих на цукровий діабет (ЦД) [1]. Протягом останніх років відзначається стрімке зростання показника летальності внаслідок ССЗ та їх ускладнень у пацієнтів із ЦД, зо-

крема, зафіксовано збільшення зазначеного показника вдвічі порівняно з даними 2000 року [2]. Поширеність хвороб серцево-судинної системи і швидкість їх прогресування у хворих на ЦД суттєво вищі порівняно з даними пацієнтів, які не страждають від указаних метаболических станів [3].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Ковальчук Алла Володимирівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; тел.: +380 (67) 232-38-18
For correspondence: Alla V. Kovalchuk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; phone: +380 (67) 232-38-18

Full list of authors information is available at the end of the article.

Зокрема, результати численних досліджень підтверджують патогенетичний зв'язок між ЦД і атеросклерозом, у тому числі у хворих з ускладненнями захворювання, зокрема, змінами церебральної та серцевої перфузії, нирковою недостатністю, діабетичною стопою тощо [4]. Однак проблема ранньої ідентифікації пацієнтів з високим ризиком розвитку ССЗ та їх ускладнень на тлі ЦД є недостатньо висвітленою [5].

Актуальним напрямком наукових досліджень є вивчення патофізіологічної осі «кістка — судини», її ролі у формуванні й прогресуванні ССЗ і їх ускладнень [6, 7]. Не менш важливим є аналіз процесів, що виникають по осі «кістка — судини — метаболічні порушення», проте єдиний погляд на проблему відсутній.

Спільні механізми розвитку кісткової тканини й артеріальної кальцифікації підтверджено результатами багатьох досліджень [8, 9]. Кальцифікація судин є неспецифічним маркером атеросклерозу й основним предиктором розвитку тяжкого перебігу захворювань серцево-судинної системи як у пацієнтів із ЦД, так і у хворих без метаболічних порушень [10, 11].

Доведеним маркером кісткового обміну, який відіграє ключову роль у патогенезі ССЗ, зокрема артеріальної кальцифікації атеросклеротичного генезу, є остеокальцин [12, 13]. Відповідно до сучасних поглядів остеокальцин має кардіопротекторний потенціал, а наявність підвищених значень маркера асоційована з превентивним ефектом щодо розвитку ССЗ [14, 15]. Натомість низький рівень циркулюючого остеокальцину пов'язують з високим ризиком розвитку артеріальної кальцифікації, атеросклерозу сонної артерії, збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії та прогресування ССЗ, що підтверджено в низці праць [16, 17].

Окрім того, остеокальцин відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози й регуляції гліколіпідного обміну [18, 19]. У пацієнтів із ЦД 2-го типу остеокальцин ідентифікований як незалежний фактор ризику формування каротидного атеросклерозу і ССЗ загалом [20].

Отже, розробка ефективних стратегій профілактики й лікування ССЗ у пацієнтів із ЦД є актуальним напрямком сучасної медицини. Варто відзначити, що широке впровадження принципів модифікації способу життя пацієнтів, зниження впливу загально визнаних факторів кардіоваскулярного ризику, контроль рівня ліпідів, глюкози крові не дозволяють суттєво знизити захворюваність і смертність внаслідок серцево-судинних хвороб і їх ускладнень у пацієнтів із ЦД. Отже, проблема пошуку додаткових патогенетичних механізмів розвитку ССЗ і їх ускладнень на тлі ЦД, а також потенційних терапевтичних мішеней впливу є актуальним завданням сучасної медицини, що потребує подальшого вивчення.

Мета роботи полягає у встановленні можливих взаємозв'язків між вмістом остеокальцину і серцево-судинними ускладненнями в різних фенотипових групах пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали та методи

Обстежено 63 пацієнти із ЦД 2-го типу, які спостерігались у відділенні вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». До групи включено 40 (63,49 %) чоловіків і 23 (36,51%) жінки. Середній вік обстежених становив $58,11 \pm 1,25$ року (від 46 до 67 років).

Рівень остеокальцину крові визначали методом хемілюмінесцентного імунологічного аналізу з використанням парамагнітних часток за допомогою імуноаналізатора Immulite (Siemens, Німеччина) (референтні показники 2,0–22,0 нг/мл). Ступінь компенсації ЦД встановлювали за показниками глікованого гемоглобіну (HbA1c). Фенотипові відмінності хворих оцінювали за показником індексу маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), який вираховували за загальновідомою формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст (м)}^2$, піднесений у квадрат.

У 33 пацієнтів проводили ехокардіографічне дослідження для оцінки діастолічної функції лівого шлуночка за відношенням максимальної швидкості (м/с) раннього діастолічного наповнення (Е) до пізнього діастолічного наповнення (А) — Е/А, жорсткості стінки лівого шлуночка (DT); систолічної функції за фракцією викиду (ФВ, %); ознак ремоделювання стінки лівого шлуночка за величинами його маси, індексу м'язової маси лівого шлуночка, товщини міжшлуночкової перегородки (МШП, мм) і задньої стінки лівого шлуночка серця (ЗСЛШ, мм), ознак концентричної чи ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка; проявів атеросклеротичного ураження аорти, аортального, мітрального клапанів.

Обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи: група 1 (n = 30) з документованими в анамнезі тяжкими ССЗ, такими як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу ішемічного характеру або стентування коронарних або периферичних артерій на тлі ЦД 2-го типу, що підтверджують атеросклеротичне ураження артерій, і група 2 (n = 33) — без зазначених станів у минулому. Зважаючи на вірогідну різницю в значеннях остеокальцину між вказаними групами, пацієнтів групи 2 розподілено на підгрупи 2.1 і 2.2 залежно від величини остеокальцину як основного досліджуваного показника в намаганні визначити вірогідність різниці між ними в параметрах ехокардіографічного дослідження.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень «Етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від 14.12.2009, № 616 від 03.08.2012. Пацієнти брали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожен пацієнт особисто був поінформований щодо обов'язків і прав і можливості завершити дослідження в будь-який момент його проведення без будь-яких наслідків і пояснення причин своїх дій.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного засобу IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., США). Нормальність розподілу цифрових даних перевіряли за тестом Шапіро — Уїлка. Для порівняння абсолютних величин у досліджуваних групах з ненормальним розподілом використовували непара-

метричний Т-критерій Вілкоксона, значення подавали у вигляді медіани [нижній — верхній квартиль]. У групах пацієнтів з нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента, показники подавали як $M \pm SD$. У всіх випадках відмінності інтерпретували як вірогідні при $p < 0,05$.

Результати

Нами здійснена спроба порівняти показники остеокальцину пацієнтів з тяжкими серцево-судинними подіями в анамнезі та хворих без обтяженого кардіального анамнезу (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст остеокальцину в крові пацієнтів з документованими тяжкими серцево-судинними захворюваннями і без них (медіана [нижній — верхній квартиль])

Пацієнти	Остеокальцин, нг/мл
Група 1 (n = 30)	1,0 [1,0–2,2]
Група 2 (n = 33)	2,4 [1,0–3,5]*

Примітка: * — вірогідність різниці показників між пацієнтами груп 1 і 2 ($p = 0,016$).

Отримані показники демонструють вірогідну різницю у вмісті остеокальцину в крові між групою пацієнтів, які мали в анамнезі документовані тяжкі ССЗ, як-от гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу ішемічного генезу і стентування коронарних або периферичних артерій на тлі ЦД 2-го типу, що підтверджує атеросклеротичні ураження артерій, і хворими, які не мали вказаних ускладнень.

Тобто низький рівень остеокальцину, у багатьох випадках менший від нижньої межі норми, супроводжує тяжкі ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу. Слід зазначити, що серед 30 пацієнтів групи 1 у 22 (73,33 %) показники остеокальцину крові визначались нижче від нижньої межі норми. На нашу думку, низькі значення остеокальцину крові, зокрема, менші від нижньої межі норми, як у більшості пацієнтів групи 1, можуть бути маркером значних серцево-судинних подій. Адже відомо, що сироватковий остеокальцин є регулятором енергетичного і гліколіпідного метаболізму, порушення якого є вагомим чинником формування ССЗ. Механізми розвитку захворювань серцево-судинної системи подібні до процесів фізіологічного формування кісткової тканини й мінералізації скелета. Патофізіологічне обґрунтування зв'язку порушень кісткового обміну і ССЗ полягає в мобілізації ендотеліальних клітин-попередників (ЕРС) з кісткового мозку і формуванні комплексу ЕРС-OCN.

Указані зміни асоційовані з подальшим розвитком патоморфологічних змін серцево-судинної системи, таких як атеросклеротична дегенерація аортального клапана, коронарний атеросклероз, тяжкий кальцинозний стеноз аорти [21, 22].

Оскільки ми отримали переконливі докази достатності остеокальцину до тяжких ССЗ, постало питання встановлення його концентрації в пацієнтів із ЦД 2-го типу, які ще не мають обтяженого кардіального анамнезу. У намаганні дізнатись, який саме вміст остеокальцину крові може бути предиктором виникнення тяжких ССЗ у майбутньому, ми визначили його рівень у підгрупах 2.1 і 2.2 і порівняли ці значення з даними проведеного в цих же хворих ехокардіографічного дослідження (табл. 2).

Отримані результати демонструють високовірогідну різницю параметрів ехокардіографії між пацієнтами групи 2.1 з низьким рівнем остеокальцину, зокрема меншим від нижньої межі норми в частини хворих, і групи 2.2 із суттєво вищими значеннями остеокальцину. Так, відношення максимальної швидкості (м/с) раннього діастолічного наповнення до пізнього діастолічного наповнення (Е/А) у пацієнтів групи 2.1 з низьким вмістом остеокальцину виявилось значно нижчим за аналогічний показник у групі 2.2. Це може бути свідченням наявної діастолічної дисфункції в пацієнтів ще до появи клінічних проявів серцево-судинних порушень. Крім того, тенденція до підвищення значень ДТ у хворих групи 2.1 вказує на посилену жорсткість стінки лівого шлуночка.

Звертає на себе увагу наявність ознак ремоделювання стінок лівого шлуночка, що відзначаються у хворих групи 2.1 вірогідним збільшенням товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка внаслідок гемодинамічних перевантажень і ураження атеросклеротичного генезу. Слід зауважити, що серед пацієнтів групи 2.1 у 9 (47 %) спостерігалася концентрична гіпертрофія лівого шлуночка й у 3 (16 %) хворих — ексцентрична гіпертрофія останнього. Разом з тим в 11 (58 %) пацієнтів цієї ж групи спостерігалась діастолічна дисфункція за типом сповільненої релаксації. Проте до розвитку клінічного пошкодження серцево-судинної системи в пацієнтів обох груп систолічна функція лівого шлуночка не порушувалась і не відрізнялась між групами. Величини маси лівого шлуночка й індексу м'язової маси лівого шлуночка не оцінювались, оскільки вони мають різницю залежно від статі, що не дозволяло розділити групи за цією ознакою на однорідні.

Окрім кількісних параметрів ехокардіографії, зафіксовані ознаки атеросклеротичного ураження стінок аорти, які з більшою частотою спостерігались серед па-

Таблиця 2. Параметри ехокардіографії залежно від рівня остеокальцину крові в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу без тяжких серцево-судинних захворювань (медіана [нижній — верхній квартиль])

Підгрупи	Остеокальцин, нг/мл	Е/А	ДТ	ФВ, %	МШП, мм	ЗСЛШ, мм
2.1 (n = 19)	1,0 [1,0–2,3]	0,66 [0,63–0,69]	163 [150–180]	59 [51,5–66]	14 [12–15]	11 [11–11]
2.2 (n = 14)	3,6 [3,2–4,4]	0,82 [0,76–0,88]	150 [150–150]	62 [58–65]	12 [11–14]	10 [9–10]
p	< 0,001*	0,003*	0,05*	0,518	0,02*	0,013*

Примітка: * — вірогідність різниці показників між пацієнтами підгруп 2.1 і 2.2.

Таблиця 3. Стан компенсації цукрового діабету та індекс маси тіла залежно від рівня остеокальцину в сироватці крові

Підгрупи	Остеокальцин, нг/мл	Глікований гемоглобін, %	ІМТ, кг/м ²
2.1 (n = 19)	1,0 [1,0–2,3]	9,04 ± 2,04	32,47 ± 6,71
2.2 (n = 14)	3,6 [3,2–4,4]	8,63 ± 1,82	28,95 ± 4,61
p	< 0,001	0,59	0,14

цієнтів підгрупи 2.1 (n = 15) порівняно з хворими з вищими значеннями остеокальцину (підгрупа 2.2, n = 15), p = 0,018.

В обох підгрупах (2.1 і 2.2) пацієнти перебували в стані декомпенсації ЦД, що не вплинуло на вміст остеокальцину в сироватці крові (табл. 3). Разом з тим різниця в ІМТ (ожиріння серед хворих групи 2.1) не була вірогідною внаслідок невеликої вибірки даного дослідження. Проте в наших більш ранніх роботах отримано переконливі свідчення такого взаємозв'язку у хворих з переважанням вісцерального типу ожиріння.

Обговорення

На нашу думку, підвищений рівень остеокальцину крові може відігравати захисну роль щодо атеросклеротичного пошкодження серцево-судинної системи.

Важливий внесок остеокальцину в захист клітин міокарда підтверджено в дослідженні X.L. Zhang et al. [15]. Кардіопротекторний механізм реалізується шляхом зв'язування сироваткового остеокальцину з GPRC6A (рецептор, зв'язаний з G-білком, сімейство C, група 6, підтип A), який експресується в тканинах міокарда і має ангіопротективний потенціал [16, 19].

Захисну роль остеокальцину щодо розвитку і прогресування ССЗ підтверджено в низці клінічних досліджень. Так, на основі аналізу даних 21 021 пацієнта, поданих у системному огляді й метааналізі, проведеному на основі результатів 33 досліджень [14], S. Seidu і співавт. встановили, що рівні загального циркулюючого остеокальцину були вірогідно нижчими в пацієнтів із ССЗ порівняно з показниками хворих контрольної групи (–2,58 нг/мл (95% ДІ від –3,85 до –1,32); p < 001). Дослідники довели обернені значущі кореляційні зв'язки між значеннями загального остеокальцину і показниками товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, коронарного атеросклерозу, кальцифікації аорти та коронарних судин, характеристиками атеросклеротичних бляшок [14].

Подібні результати подано в дослідженні Т. Тоуа і співавт. [21], які довели наявність статистично значущого оберненого кореляційного зв'язку між значеннями загального остеокальцину сироватки крові та збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії ($\beta = -0,12$; $r = -0,11$; p < 0,01), і в роботі К.К. Кім і співавт. [22], які встановили слабкий обернений кореляційний зв'язок між показниками загального остеокальцину і кальцифікацією аорти ($r = -0,24$; p < 0,001).

Показник остеокальцину сироватки крові розглядають як важливий прогностичний гемодинамічний параметр перебігу ішемічної хвороби серця. Зокрема, наявність нижчих значень остеокальцину в сироватці

крові вірогідно асоційована з вищим ступенем васкулопатії при захворюваннях коронарних артерій, тобто зі збільшенням кількості уражених судин [23, 24].

Окрім того, низькі значення остеокальцину пов'язують з порушенням систолічної дисфункції лівого шлуночка і вищим ризиком серцевої смерті. У дослідженні, проведеному на основі аналізу клініко-лабораторних показників 258 пацієнтів кардіологічного відділення, Х.Л. Zhang і співавт. встановили вірогідно вищі значення остеокальцину сироватки крові в обстежених чоловіків із середнім показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) > 62 % порівняно з даними чоловіків з ФВЛШ ≤ 62 % (p = 0,042) і зафіксували зниження показників ФВЛШ, асоційоване зі зниженням показників остеокальцину сироватки крові ($\beta = 0,095$; p = 0,028). За результатами аналізу дослідники довели вищий ризик серцевої смерті в групі чоловіків з низьким рівнем остеокальцину порівняно з даними, встановленими в групі чоловіків з високими значеннями маркера. Окрім того, науковці відзначили відсутність статистично значущої відмінності й вірогідних кореляцій між показниками ФВЛШ і значеннями остеокальцину в жінок обстеженої групи. Отже, дослідники встановили, що низький рівень остеокальцину сироватки крові є предиктором систолічної дисфункції лівого шлуночка і серцевої смерті в чоловіків [15].

Однак існує низка досліджень, що вказують на відсутність вірогідного впливу змін показника остеокальцину на формування й перебіг захворювань серцево-судинної системи, зокрема атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та їх ускладнень у вигляді інфаркту міокарда чи інсульту [14, 24]. Отже, проблема вивчення ролі остеокальцину у виникненні й прогресуванні ССЗ є не вирішеною та потребує подальших досліджень.

Висновки

У пацієнтів з документованими в анамнезі серцево-судинними захворюваннями, такими як гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, наявністю стентування коронарних або периферичних артерій на тлі цукрового діабету 2-го типу, що підтверджує атеросклеротичне ураження артерій, спостерігається низький рівень остеокальцину в сироватці крові порівняно з хворими без таких ускладнень.

Низькі значення остеокальцину сироватки крові корелюють з виникненням діастолічної дисфункції за типом сповільненої релаксації, гіпертрофії лівого шлуночка та атеросклеротичним ураженням стінок аорти в пацієнтів без клінічних ознак серцево-судинних захворювань, що не спостерігається у хворих на цукровий діабет 2-го типу з вищими значеннями цього показника.

Рівень остеокальцину сироватки крові не залежить від величини індексу маси тіла.

Низький показник остеокальцину сироватки крові може розглядатись як маркер тяжких серцево-судинних захворювань у майбутньому.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Ковальчук А.В. — формулювання теми та завдання, написання тексту; Зінич О.В. — концепція і дизайн; Кушнарєва Н.М., Прибила О.В., Ковальчук В.М., Шишкань-Шишова К.О. — підбір і обробка матеріалів, оформлення тексту.

Список літератури

1. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 May 14;21(1):74. doi: 10.1186/s12933-022-01516-6. PMID: 35568946; PMCID: PMC9107726.
2. Jain V, Minhas AMK, Ariss RW, Nazir S, Khan SU, Khan MS, Rifai MA, et al. Demographic and Regional Trends of Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus-Related Mortality in the United States From 1999 to 2019. *Am J Med.* 2023 Jul;136(7):659-668.e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.03.002. Epub 2023 May 12. PMID: 37183138.
3. Mak KH, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, Tendera M, et al; CLARIFY Investigators. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Jan 11;28(16):1795-1806. doi: 10.1093/eurjpc/zwab011. PMID: 35022686.
4. Assante R, Mainolfi CG, Zampella E, Gaudieri V, Nappi C, Mannarino T, D'Antonio A, et al. Relation between myocardial blood flow and cardiac events in diabetic patients with suspected coronary artery disease and normal myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2021 Aug;28(4):1222-1233. doi: 10.1007/s12350-021-02533-w. Epub 2021 Feb 18. Erratum in: *J Nucl Cardiol.* 2021 Nov 9. PMID: 33599942; PMCID: PMC8421293.
5. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022;18(1):57-69. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>.
6. Sørensen IM, Bisgaard LS, Bjergfelt SS, Ballegaard EL, Biering-Sørensen T, Landler NE, Pedersen TX, et al. The metabolic signature of cardiovascular disease and arterial calcification in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2022 Jun;350:109-118. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.019. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35339279.
7. Li W, Liu X, Liu L, Zhang L, Li M, Liu R, Li T, Chen E, Liu S. Relationships of Serum Bone Turnover Markers With Metabolic Syndrome Components and Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 25;9:824561. doi: 10.3389/fcvm.2022.824561. PMID: 35548441; PMCID: PMC9081760.
8. Rashdan NA, Sim AM, Cui L, Phadwal K, Roberts FL, Carter R, Ozdemir DD, et al. Osteocalcin Regulates Arterial Calcification Via Altered Wnt Signaling and Glucose Metabolism. *J Bone Miner Res.* 2020 Feb;35(2):357-367. doi: 10.1002/jbmr.3888. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31596966.
9. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). *Mol Med Rep.* 2018 Jul;18(1):3-15. doi: 10.3892/mmr.2018.8940. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29749440; PMCID: PMC6059683.
10. Roumeliotis S, Roumeliotis A, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Biomarkers of vascular calcification in serum. *Adv Clin Chem.* 2020;98:91-147. doi: 10.1016/bs.acc.2020.02.004. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32564789.
11. Chi PJ, Lin YL, Tasi JP, Wang CH, Hou JS, Lee CJ, Hsu BG. Osteocalcin and carotid-femoral pulse wave velocity in patients on peritoneal dialysis. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019 Jan-Mar;31(1):23-28. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_12_18. PMID: 30692828; PMCID: PMC6334564.
12. Si SC, Yang W, Luo HY, Ma YX, Zhao H, Liu J. Association of bone turnover biomarkers with severe intracranial and extracranial artery stenosis in type 2 diabetes mellitus patients. *World J Diabetes.* 2023;14(5):594-605. doi:10.4239/wjd.v14.i5.594.
13. Mykhailovska NS, Stetsiuk IO, Kulynych TO, Gorbachova SV, Zhulkevych IV. The interrelationship of bone and cardiovascular remodeling biomarkers and clinical peculiarities of coronary artery disease in postmenopausal women. *Reumatologia.* 2020;58(3):142-149. doi: 10.5114/reum.2020.96687.
14. Seidu S, Kunutsor SK, Khunti K. Association of circulating osteocalcin with cardiovascular disease and intermediate cardiovascular phenotypes: systematic review and meta-analysis. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53(6):286-295. doi:10.1080/14017431.2019.1655166.
15. Zhang XL, Shen Y, Ma XJ, Lu ZG, Xu YT, Xiong Q, Bao YQ. Low serum osteocalcin levels are correlated with left ventricular systolic dysfunction and cardiac death in Chinese men. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Apr;40(4):486-491. doi: 10.1038/s41401-018-0080-0. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29991714; PMCID: PMC6461952.
16. Qaradakhi T, Gadanec LK, Tacey AB, Hare DL, Buxton BF, Apostolopoulos V, Levinger I, Zulli A. The Effect of Recombinant Undercarboxylated Osteocalcin on Endothelial Dysfunction. *Calcif Tissue Int.* 2019 Nov;105(5):546-556. doi: 10.1007/s00223-019-00600-6. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31485687.
17. Luo Y, Ma X, Hao Y, Xiong Q, Xu Y, Pan X, Bao Y, Jia W. Relationship between serum osteocalcin level and carotid intima-media thickness in a metabolically healthy Chinese population. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Jun 16;14:82. doi: 10.1186/s12933-015-0245-9. PMID: 26077201; PMCID: PMC4472164.
18. Tacey A, Sim M, Smith C, Woessner MN, Byrnes E, Lewis JR, Brennan-Speranza T, et al. Association between Circulating Osteocalcin and Cardiometabolic Risk Factors following a 4-Week Leafy Green Vitamin K-Rich Diet. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(5):361-367. doi: 10.1159/000511660. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232964.
19. Tacey A, Hayes A, Zulli A, Levinger I. Osteocalcin and vascular function: is there a cross-talk? *Mol Metab.* 2021;49:101205. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101205.
20. Liu D, Chen L, Dong S, Peng Z, Yang H, Chen Y, Li L, et al. Bone mass density and bone metabolism marker are associated with progression of carotid and cardiac calcified plaque in Chinese elderly population. *Osteoporos Int.* 2019 Sep;30(9):1807-1815. doi: 10.1007/s00198-019-05031-5. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31190121.
21. Toya T, Ozcan I, Corban MT, Sara JD, Marietta EV, Ahmad A, Horwath IE, et al. Compositional change of gut microbiome and osteocalcin expressing endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2021 Mar 25;16(3):e0249187. doi: 10.1371/journal.pone.0249187. PMID: 33765061; PMCID: PMC7993831.

22. Kim KJ, Kim KM, Park KH, Choi HS, Rhee Y, Lee YH, Cha BS et al. Aortic calcification and bone metabolism: the relationship between aortic calcification, BMD, vertebral fracture, 25-hydroxyvitamin D, and osteocalcin. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(6):370-8. doi: 10.1007/s00223-012-9642-1.

23. Ling Y, Wang Z, Wu B, Gao X. Association of bone metabolism markers with coronary atherosclerosis and coronary artery disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2018;36(3):352-363. doi: 10.1007/s00774-017-0841-8.

24. Go JL, Prem K, Al-Hijji MA, Qin Q, Noble C, Young MD, Lerman LO, Lerman A. Experimental Metabolic Syndrome Model Associated with Mechanical and Structural Degenerative Changes of the Aortic Valve. *Sci Rep.* 2018 Dec 13;8(1):17835. doi: 10.1038/s41598-018-36388-y. PMID: 30546028; PMCID: PMC6292876.

Отримано/Received 16.03.2024

Рецензовано/Revised 16.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.05.2024 ■

Information about authors

Alla V. Kovalchuk, PhD in Medicine, Leading Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: alla.kovalchuk@i.ua; phone: +380 (67) 232-38-18; <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Olesia V. Zynych, MD, DSc, PhD, Dr habil., Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Nataliia M. Kushnarova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliakush@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Volodymyr M. Kovalchuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Orthopedics and Traumatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: volodymyr.kovalchuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2363-7365>

Olha V. Prybyla, Junior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.prybyla@gmail.com; phone: +380 (66) 355-36-12; <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Kateryna O. Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. A.V. Kovalchuk — formulating the topic and task, writing the text; O.V. Zynych — concept and design; N.M. Kushnarova, V.M. Kovalchuk, O.V. Prybyla, K.O. Shyshkan-Shyshova — selection and processing of materials, text design.

A.V. Kovalchuk¹, O.V. Zynych¹, N.M. Kushnarova¹, V.M. Kovalchuk², O.V. Prybyla¹, K.O. Shyshkan-Shyshova¹

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The indicator of osteogenesis is a potential marker of the risk of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. An increase in mortality due to cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus necessitates the search for effective prevention and treatment strategies. Osteocalcin, a proven marker of bone metabolism playing a key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases, is considered one of the potential therapeutic targets. The purpose of the study was to reveal possible relationships between the osteocalcin level and severe cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Materials and methods.** Sixty-three patients with T2DM were examined, 40 (63.49 %) men and 23 (36.51 %) women, average age 58.11 ± 1.25 years. Blood osteocalcin, glycated hemoglobin were evaluated, and body mass index was calculated. Two groups were formed: group 1 (n = 30) with a history of cardiovascular diseases, group 2 (n = 33) without the specified conditions in the past. Later, depending on the amount of osteocalcin, the patients of group 2 were further divided into subgroups 2.1 and 2.2, in order to determine the probability of a difference between them in the parameters of the echocardiographic study, which was performed for all patients of group 2. Statistical processing of the results was carried out using the IBM SPSS Statis-

tics 20 program (IBM Corp., USA). The difference was considered significant at $p < 0.05$. **Results.** Group 1 patients with a history of cardiovascular diseases (acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, stenting of coronary or peripheral arteries on the background of T2DM) had lower values of serum osteocalcin compared to the group 2 without specified complications (1.0 [1.0–2.2] vs. 2.4 [1.0–3.5], $p = 0.016$). Echocardiography revealed that among patients without clinical signs of cardiovascular diseases, low serum osteocalcin values were associated with the occurrence of diastolic dysfunction in the form of delayed relaxation, left ventricular hypertrophy and atherosclerotic lesions of the aortic walls, which were not observed among participants with type 2 diabetes with higher values of the marker (1.0 ng/ml [1.0–2.3] vs. 3.6 ng/ml [3.2–4.4], $p < 0.001$). **Conclusions.** The relationship between the osteocalcin level and cardiovascular diseases in patients with T2DM indicates a high potential for the use of serum osteocalcin, namely its low values, as a marker of severe cardiovascular conditions in the future. **Keywords:** diabetes; osteocalcin; osteogenesis; cardiovascular diseases

UDC 616.379-008.64-07-036.86

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1408>K.A. Moskva¹, O.P. Kikhtyak¹, T.A. Kikhtyak², M.L. Farmaha¹, Y.L. Leshchuk¹, Y.S. Leshchuk¹¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine² Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

The influence of metformin and empagliflozin administration on gut microbiota in individuals with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism

Abstract. Background. There is a lack of studies focusing on the combined impact of metformin, empagliflozin, and levothyroxine on the gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypothyroidism. The purpose of the study was to examine how the combination of metformin and empagliflozin affects gut microbiota composition in patients with type 2 diabetes and hypothyroidism. **Materials and methods.** We enrolled 47 patients who have been receiving hormone replacement therapy with levothyroxine at a stable dose over the past 2 years and were newly diagnosed with T2DM. All participants were divided into two groups and received either metformin alone or metformin plus empagliflozin for 6 months. Metabolic and hormonal parameters were measured before and after treatment, and stool samples were analyzed using PCR sequencing. **Results.** The study found that in both groups, there was an improvement in carbohydrate metabolism, lipid profile, and liver transaminases after treatment. The group treated with metformin plus empagliflozin had a more significant reduction in glucose, glycated hemoglobin, and atherogenicity coefficient than the group treated with metformin alone. We also found that combination therapy resulted in lower levels of Firmicutes and an increase in the number of Actinobacteria, as well as a higher ratio of *Bacteroides fragilis* to *Faecalibacterium prausnitzii*. **Conclusions.** The study shows for the first time that the combination of metformin, empagliflozin, and levothyroxine can directly affect the gut microbiota composition in patients with T2DM and hypothyroidism. These changes may be necessary for treating this cohort of patients and require further investigation.

Keywords: diabetes mellitus; hypothyroidism; metformin; empagliflozin; gut microbiota

Introduction

Recent studies have highlighted the complex interplay between gut microbiota and various metabolic and cardiovascular conditions, including diabetes and cardiovascular diseases (CVDs) [1]. The gut microbiota has been implicated in the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus through mechanisms involving immune response modulation and metabolic regulation [2–4]. Furthermore, alterations in gut microbiota composition, known as dysbiosis, have been associated with CVDs, including atherosclerosis, hypertension, and heart failure [4–6]. Interestingly, while the relationship between gut microbiota and diabetes, as well as CVDs, is well-documented, the specific connection to hypothyroidism is not directly addressed.

However, given the systemic nature of gut microbiota interactions, it is plausible that dysbiosis could also impact thyroid function, as the microbiota influences wide-ranging aspects of host physiology, including immune and metabolic pathways that could intersect with thyroid hormone regulation, although there are a small number of such works. Recently, there has been research conducted in this field, and one particular study, published in 2022, examined the impact of metformin, pioglitazone, and levothyroxine on the gut microbiota of overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism [7]. The effect of metformin on the gut microbiota of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been documented, with studies indicating that metformin may alter the composition of the gut microbiota,

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Москва Христіна Андріївна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: moskva_khrystyna@outlook.com

For correspondence: Khrystyna Moskva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: moskva_khrystyna@outlook.com

Full list of authors' information is available at the end of the article.

promoting the growth of specific beneficial bacteria and potentially contributing to its hypoglycemic effects [3].

The impact of metformin on the gut microbiota has been well-documented, with studies indicating that it may exert hypoglycemic effects by altering the microbial composition, such as increasing the abundance of *Bacteroidetes* and *Verrucomicrobia* and affecting the integrity of the intestinal barrier and bile acid metabolism [8]. Metformin, a widely used antidiabetic agent, has been shown to influence the gut microbiome, remarkably increasing the abundance of certain beneficial bacteria. For instance, *Methanobrevibacter*, a genus associated with methane production and involved in the gut's energy metabolism, has been reported to increase in abundance with metformin treatment in individuals with T2DM [9]. This aligns with findings from other studies that metformin can enrich beneficial taxa, such as *Lactobacillus* and *Akkermansia*, which are known to affect gut barrier integrity and anti-inflammatory properties positively [10].

There is a lack of studies focusing on the combined impact of metformin, empagliflozin, and levothyroxine on the gut microbiota of patients with T2DM and hypothyroidism. Interestingly, while metformin is associated with beneficial changes in the gut microbiota, it also has potential adverse effects, such as an increase in *Escherichia* species, which may mediate some of its intestinal side effects [11, 12].

There is evidence that SGLT2i reduces cardiovascular morbidity and mortality, probably by increasing ketogenesis, which may influence the gut microbiome. While the papers do not explicitly discuss the relationship between SGLT2i-induced ketogenesis and the gut microbiome, it is known that SGLT2i can increase ketone body production as a result of shifting energy substrate utilization from glucose to fat [13]. This shift could theoretically affect the gut microbiome composition and function, which has been implicated in cardiovascular health. Some studies show increased *Lactobacilli* and decreased phylum *Bacteroidetes* in patients with established coronary artery disease. However, the specific interactions between empagliflozin, levothyroxine, and the gut microbiota are not detailed in the provided context. In summary, while metformin has been shown to influence the gut microbiota in ways that may contribute to its therapeutic effects in T2DM, the combined impact of metformin, empagliflozin, and levothyroxine on the gut microbiota of patients with T2DM and hypothyroidism remains unclear.

The purpose of the study was to examine how the combination of metformin and empagliflozin affects gut microbiota composition in patients with type 2 diabetes and hypothyroidism.

Materials and methods

We conducted a study with 47 individuals recently diagnosed with T2DM. Within the study group were 26 women and 21 men, averaging 54.0 ± 6.8 years. Additionally, these individuals had previously been diagnosed with hypothyroidism and had been undergoing treatment for at least 2 years. After an initial examination, the individuals were divided into two groups and prescribed distinct treatment protocols.

The first group (Mtf), which included 23 patients, received a daily dose of 2000 mg of metformin. The second group (Mtf + Empa), consisting of 24 individuals, was given

a combination treatment of 25 mg of empagliflozin and a daily dosage of 2000 mg of metformin. Both groups received treatment with levothyroxine from 50 to 175 mcg daily to maintain a euthyroid state. It should be noted that the initiation and gradual increase of the metformin dose for both groups began with a daily dose of 500 mg and increased every 2 weeks until the total daily dose of 2 g was reached.

After six months of consistent treatment, the patients were scheduled for a follow-up evaluation. This assessment involved analyzing various factors such as fasting glucose, HbA1c, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins (HDL), low-density lipoproteins (LDL), TSH, fT3, aspartate transaminase (AST), and alanine transaminase (ALT) levels. In addition to these measures, stool samples were collected to examine gut microbiota composition.

It was analyzed using amplicon sequencing to examine and determine the gut microbiota composition in each stool sample. Stool samples are an excellent source for studying the gut microbiome, representing the gastrointestinal tract's luminal bacteria. Amplicon, mainly targeting the 16S rRNA gene, is widely used for characterizing microbial species in such samples [14]. This technique identifies and quantifies different taxa within a sample by using sequence differences in the 16S rRNA gene as a microbial fingerprint [14]. However, it is essential to note that stool samples may not adequately reflect the mucosally adherent bacteria, and there can be substantial variability in the assessment of the gut microbial community according to the type of sample used [15]. We could identify and examine the different microbial species in the patient's gut through the amplicon sequencing analysis of stool samples. This data provided valuable insights into how different treatment plans could potentially affect the composition of the gut microbiota and how it may impact the management of diabetes.

We collected stool samples from all patients to evaluate the gut's microbial composition. From these samples, we extracted DNA and focused on specific genetic markers to determine the levels of various gut bacteria species, including *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and *Actinobacteria*. We also calculated ratios such as *Firmicutes/Bacteroidetes* and *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii*, as these ratios have been linked to metabolic disorders like diabetes.

Biochemical blood serum parameters were analyzed using an automatic analyzer, Cobas Pro (using test systems from Roche Diagnostics, Germany), with c 501 modules. This analyzer detected the levels of total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, glucose, HbA1c, TSH, fT3, AST, and ALT.

Additionally, the atherogenicity coefficient (AC) was calculated according to the formula:

$$AC = \frac{\text{Total cholesterol, mmol/L} - \text{HDL, mmol/L}}{\text{HDL, mmol/L}}$$

The atherogenicity coefficient greater than 3 was considered to be elevated.

The results were presented with the format $M \pm m$, where M represents the arithmetic mean, m indicates the mean square deviation, and n corresponds to the number of patients examined in each group. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant to determine differen-

Table 1. Laboratory parameters of the examined patients before and after the treatment

Parameter	Before treatment		After treatment	
	Mtf n = 23	Mtf + Empa n = 24	Mtf n = 23	Mtf + Empa n = 24
Glucose, mmol/l	11.89 ± 0.44	12.34 ± 0.51	8.59 ± 0.32*	6.10 ± 0.21**
HbA1c, %	8.39 ± 0.25	8.42 ± 0.32	7.46 ± 0.20*	6.68 ± 0.18**
TSH, mIU/mL	3.83 ± 0.12	3.79 ± 0.14	3.46 ± 0.11	3.51 ± 0.13
fT3, pg/ml	2.60 ± 0.09	2.54 ± 0.08	3.12 ± 0.10	3.21 ± 0.12
Total cholesterol, mmol/L	6.42 ± 0.26	6.55 ± 0.34	4.16 ± 0.21*	4.22 ± 0.28*
Triglycerides, mmol/L	2.31 ± 0.24	2.26 ± 0.29	1.13 ± 0.10	1.24 ± 0.12*
LDL, mmol/L	5.39 ± 0.47	5.65 ± 0.44	2.76 ± 0.28*	2.63 ± 0.34*
HDL, mmol/L	1.02 ± 0.20	0.97 ± 0.12	1.21 ± 0.05	1.57 ± 0.18*
AC, units	5.23 ± 0.28	5.68 ± 0.32	2.47 ± 0.12*	1.65 ± 0.14**
ALT, U/l	51.74 ± 3.39	53.84 ± 4.12	24.12 ± 3.20*	25.38 ± 3.56*
AST, U/l	48.20 ± 3.27	46.40 ± 3.44	22.48 ± 2.18*	23.14 ± 2.54*

Notes: * — $p < 0.05$ compared to values before treatment; # — $p < 0.05$ compared to values of the Mtf group.

ces between groups. The results were processed in Microsoft Excel using descriptive statistics, Student's t-test, and z-criterion to compare two variables. The statistical reliability of the markers was evaluated using the SPSS software based on contingency tables, and indicators of diagnostic value were calculated. The results were presented as $M \pm m$, where M is the arithmetic mean, and m is the mean square deviation. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results

Both study groups had abnormalities in carbohydrate metabolism, lipid profile levels, and liver transaminases at the start of the study, as shown in Table 1. The levels of thyroid hormones of both groups did not exceed the reference norms since all patients were on stable replacement therapy with levothyroxine for the last 2 years. After treatment, the indicators of the thyroid panel of both groups did not change significantly.

The carbohydrate metabolism levels improved, with a significant decrease in glucose and HbA1c observed in both groups after treatment. However, when comparing the two groups, the Mtf + Empa group exhibited a significantly lower reduction in glucose and HbA1c compared to the Mtf group. In the analysis of the atherogenicity coefficient, similar findings were observed. Additionally, it is worth noting that treatment for 6 months led to significant improvements in the lipid profile. In the Mtf + Empa group, there were improvements in the levels of the entire lipid profile, while the Mtf group showed improvements in total cholesterol and LDL levels. Significantly improved levels of transaminases were observed in both groups after treatment, as indicated by a return to reference norms. This finding was statistically significant when compared to pre-treatment indicators. All of the above-noticed changes are reflected in Table 1.

The composition of the gut microbiota underwent significant changes in the two groups, as shown in Fig. 1. Specifically, the Mtf group exhibited a decrease in the number of *Firmicutes* at 18.08 ± 0.64 %, which was lower than the Mtf + Empa group with 21.82 ± 0.86 % ($p < 0.05$). Likewise, the levels of *Actinobacteria* were found to be significantly higher ($p < 0.05$) in the Mtf + Empa group (4.52 ± 0.26 %) compared to the Mtf group (2.02 ± 0.17 %). The abundance of *Bacteroidetes* in both the Mtf group (66.27 ± 1.02 %) and the Mtf + Empa group (60.68 ± 1.12 %) was high, and no significant difference was observed between these two treatment approaches. After treatment, the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio significantly decreased from 1.32 ± 0.11 to 0.270 ± 0.021 in the Mtf group and 0.360 ± 0.028 in the Mtf + Empa group. In contrast, the patients in the Mtf + Empa group exhibited a significantly higher *Bacteroides fragilis* group to *Faecalibacterium prausnitzii* ratio 66.70 ± 1.36 compared to the Mtf group 0.130 ± 0.018 ($p < 0.05$).

Discussion

Hypothyroidism is a condition characterized by an underactive thyroid gland, which can lead to various metabolic abnormalities, including insulin resistance and impaired

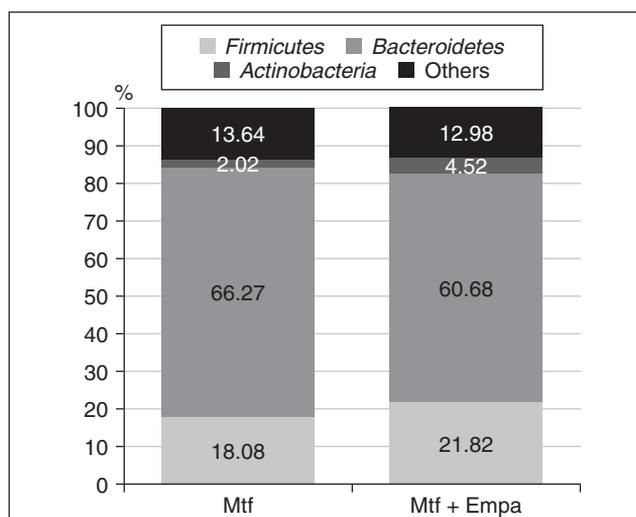


Figure 1. Comparison of bacterial flora composition in two groups after treatment

glucose control. T2DM is also characterized by insulin resistance and impaired glucose regulation [7, 14]. The combination of metformin and empagliflozin, two commonly prescribed medications for type 2 diabetes, has been found to affect the composition of gut microbiota in patients with co-existing hypothyroidism. Several studies have suggested that alterations in gut microbiota composition may contribute to the development and progression of both hypothyroidism and type 2 diabetes [15, 16]. Therefore, investigating the impact of medications used for these conditions on gut microbiota is very important.

The literature suggests that metformin, as a first-line treatment for type 2 diabetes mellitus, influences the gut microbiota composition. However, the specific changes and their implications for glucose metabolism are complex and only partially consistent across studies. Metformin has been associated with increased proportions of specific microbiota, such as *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, and *Escherichia*, which may contribute to its hypoglycemic effects [3, 17]. Additionally, metformin treatment has been linked to alterations in gut metabolomics, particularly an increased ability to produce butyrate and propionate, which are involved in glucose homeostasis [18]. Contradictions arise with the findings of a prospective cohort study that reported no significant overall change in microbiome composition structure after metformin treatment, although specific microbial species did show alterations [19, 20].

Furthermore, other studies have indicated that metformin can lead to a decrease in the *Firmicutes* to *Bacteroidetes* ratio and affect functional pathways in the gut microbiota, such as amino acid metabolism [16]. The list of studies examining or comparing the gut microbiota composition in patients taking empagliflozin in combination with metformin is minimal. Therefore, the combination of these two drugs can have an exciting effect on the composition of the microbiota.

In contrast, the patients who received both Mtf and Empa treatments exhibited a significantly higher ratio of the *Bacteroides fragilis* group to *Faecalibacterium prausnitzii* than those who received only Mtf treatment. This increase in ratio is a cause for concern as it is associated with diarrhea and abscesses in the intestine. Nevertheless, the study also showed improvements in the diversity and abundance of beneficial bacterial species, particularly an increase in *Actinobacteria* levels. This increase indicates an overall improvement in gut health as these bacteria have favorable anti-inflammatory, anti-allergic, and antitumor properties. Furthermore, the study revealed reductions in pro-inflammatory bacterial groups like *Firmicutes* and improved lipid and glucose homeostasis markers. These findings emphasize the potential of combination therapy in modulating gut microbiota and suggest its role in managing diabetes and hypothyroidism.

A study of the effect of metformin and the combination of metformin with empagliflozin on gut microbiota composition was conducted in two groups of patients. This made it possible to detect more pronounced changes in the microbiota in patients who received empagliflozin. However, it remains an open question whether the combination of metformin and empagliflozin leads to the potentiation

of their effects on the gut microbiota or vice versa to the cross-destructive impacts. To get answers to these questions, further observations and a more significant number of studies in patient groups are needed.

Conclusions

The study found that both groups had improvements in carbohydrate metabolism, lipid profile, and liver transaminases after treatment. The group that received metformin plus empagliflozin had more significant reductions in glucose, glycated hemoglobin, and atherogenicity coefficient than the group that received metformin alone. We also found that the combination therapy led to a decrease in *Firmicutes*, an increase in *Actinobacteria*, and a higher ratio of *Bacteroides fragilis* group to *Faecalibacterium prausnitzii*. Our study shows for the first time that the SGLT2 inhibitor empagliflozin, in combination with metformin on the base of replacement treatment with levothyroxine, can directly affect the composition of intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes and hypothyroidism. However, further research is needed to understand the underlying mechanisms better and to determine if these changes in gut microbiota contribute to the overall therapeutic effect of the combination therapy.

References

- Petakh P, Kamyshna I, Kamyshnyi A. Effects of metformin on the gut microbiota: A systematic review. *Mol Metab.* 2023 Nov;77:101805. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101805.
- Madej A, Senat H, Grabowska P, Bolla P, Senat A, et al. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Education, Health and Sport.* 2024;55:38-51. doi: 10.12775/JEHS.2024.55.003.
- Zhang L, Chu J, Hao W, Zhang J, Li H, et al. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflamm.* 2021 Aug 17;2021:5110276. doi: 10.1155/2021/5110276.
- Sowniya T, Silambanan S. Association of Gut Microbiota and Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2023;19(7):e211122211066. doi: 10.2174/1573399819666221121104542.
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2017 Mar 31;120(7):1183-1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
- Kappel BA, Lehrke M. Microbiome, diabetes and heart: a novel link? *Herz.* 2019 May;44(3):223-230 (in German). doi: 10.1007/s00059-019-4791-x.
- Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L, Urbanovych A. Changes in the gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. *Problems of Endocrine Pathology.* 2022;79(4):45-51. doi: 10.21856/j-PEP.2022.4.06.
- Zhang Q, Hu N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Dec 16;13:5003-5014. doi: 10.2147/DMSO.S286430.
- Almugadam BS, Liu Y, Chen SM, Wang CH, Shao CY, et al. Alterations of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Individuals and the Confounding Effect of Antidiabetic Agents. *J Diabetes Res.* 2020 Sep 28;2020:7253978. doi: 10.1155/2020/7253978.
- Liu Z, Liao W, Zhang Z, Sun R, Luo Y, et al. Metformin Affects Gut Microbiota Composition and Diversity Associated with Amelio-

ration of Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. *Front Pharmacol.* 2021 May 21;12:640347. doi: 10.3389/fphar.2021.640347.

11. Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, Pons N, Kennedy S, et al. Dietary modulation of the gut microbiota — a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *Br J Nutr.* 2015 Aug 14;114(3):406–17. doi: 10.1017/S0007114515001786.

12. Zhou YD, Liang FX, Tian HR, Luo D, Wang YY, Yang SR. Mechanisms of gut microbiota-immune-host interaction on glucose regulation in type 2 diabetes. *Front Microbiol.* 2023 Feb 20;14:1121695. doi: 10.3389/fmicb.2023.1121695.

13. Lovic D, Pittaras A, Kallistratos M, Tsioufis C, Grassos C, et al. Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Cardiovascular and Mortality Benefits. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2018;18(2):114–119. doi: 10.2174/1871529X18666180227102137.

14. Di Segni A, Braun T, BenShoshan M, et al. Guided Protocol for Fecal Microbial Characterization by 16S rRNA-Amplicon Sequencing. *Journal of Visualized Experiments.* 2018 Mar(133). doi: 10.3791/56845.

15. Djuryak V, Mikheev A, Sydorshuk L, Pankiv I. The state of the colon microbiome in women with gestational diabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023;19(4):284–289. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1287.

16. Silamiķele L, Silamiķelis I, Ustinova M, Kalniņa Z, Elbere I, et al. Metformin Strongly Affects Gut Microbiome Composition in High-

Fat Diet-Induced Type 2 Diabetes Mouse Model of Both Sexes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 19;12:626359. doi: 10.3389/fen-2021.626359.

17. Moskva K, Kikhtyak O, Lapovets L, Lanyush F. Comparison of changes in the gut microbiota influenced by combinations of liraglutide with metformin and pioglitazone with metformin in overweight patients with diabetes. *Diabetologia.* 2023;66(Suppl 1):331. doi: 10.1007/s00125-023-05969-6.

18. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones (Athens).* 2019 Jun;18(2):141–144. doi: 10.1007/s42000-019-00093-w.

19. Doğan D, Çelik T. Research trends on the gut microbiota in endocrine metabolism: a thematic and bibliometric analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Mar 22;14:1371727. doi: 10.3389/fcimb.2024.1371727.

20. Miloslavsky D, Koval S. Prospects for probiotics use as the gut microbiota modulators in obesity (literature review). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022;18(6):358–364. doi: 10.22141/2224-0721.18.6.2022.1207.

Received 02.04.2024

Revised 24.05.2024

Accepted 03.06.2024 ■

Information about authors

Khrystyna Moskva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: moskva_khrystyna@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-3366-1975>

Olesya Kikhtyak, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olesya66k@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1261-1939>

Taras Kikhtiak, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: kikhtiak_official@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0001-9619-684X>

Marta Farmaha, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: martaformaha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1298-4644>

Yaryna Leshchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yaryna66@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9214-5762>

Yevhen Leshchuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Oral Surgery and Prosthetic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yevles_doc@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5724-9646>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. K.A. Moskva — formulating the topic and task, writing the text; O.P. Kikhtyak — concept and design, text editing; T.A. Kikhtiak, M.L. Farmaha, Y.L. Leshchuk, Y.S. Leshchuk — selection and processing of materials, text design.

Москвa X.A.¹, Кіхтяк O.П.¹, Кіхтяк T.A.², Фармага M.Л.¹, Лещук Я.Л.¹, Лещук Є.С.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна

Вплив призначення метформіну та емпагліфлозину на мікробіоту кишечника в осіб із цукровим діабетом 2-го типу й гіпотиреозом

Резюме. Актуальність. На сьогодні недостатньо досліджень, присвячених комбінованому впливу метформіну, емпагліфлозину й левотироксину на мікробіоту кишечника в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та гіпотиреозом. **Метою дослідження** було вивчити, як комбінація метформіну й емпагліфлозину впливає на склад кишкової мікробіоти в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Ми залучили 47 пацієнтів, які отримують замісну гормонотерапію левотироксином у стабільній дозі впродовж останніх двох років, із вперше діагностованим ЦД2. Усі хворі були розділені на дві групи і отримували або тільки метформін, або метформін у комбінації з емпагліфлозином упродовж шести місяців. До та після лікування вимірювали метаболічні та гормональні показники, зразки калу аналізували за допомогою ПЛР-секвенування. **Результати.** Дослідження показало, що в обох групах після терапії спостерігалось покращення показ-

ників вуглеводного обміну, ліпідного профілю та печінкових трансаміназ. Група, яка отримувала метформін у поєднанні з емпагліфлозином, мала вірогідне зниження рівня глюкози, глікованого гемоглобіну й коефіцієнта атерогенності, ніж група, яка отримувала лише метформін. Ми виявили, що комбінована терапія привела до зниження рівнів *Firmicutes* і збільшення кількості *Actinobacteria*, а також підвищувала співвідношення групи *Bacteroides fragilis* до *Faecalibacterium prausnitzii*. **Висновки.** Дослідження вперше показує, що комбінація метформіну, емпагліфлозину та левотироксину може безпосередньо впливати на склад кишкової мікробіоти в пацієнтів із ЦД2 і гіпотиреозом. Указані зміни можуть бути важливими для лікування цієї когорти хворих та потребують подальших досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет; гіпотиреоз; метформін; емпагліфлозин; кишкова мікробіота

Кулаєць Н.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Асоціація поліморфізмів генів β_1 - , β_2 -адренорецепторів з ризиком розвитку серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Серцева недостатність (СН) є найпоширенішою причиною госпіталізації та смерті хворих з патологією серцево-судинної системи. Відомо, що з перебігом СН, її прогресуванням пов'язані супутні захворювання і динаміка цілої низки біомаркерів, гормонів і генетичних чинників. Поліморфізми генів β_1 - і β_2 -адренорецепторів (β_1 - і β_2 -AP), імовірно, відіграють важливу роль у виникненні, прогресуванні СН і формуванні відповіді на терапію β -адреноблокаторами. Проведення комплексного аналізу може додати аргументів на користь причинно-наслідкового зв'язку поліморфізму і фенотипів захворювання. Це спонукає до проведення нових досліджень у цьому напрямку. **Мета:** вивчити взаємозв'язок поліморфізмів генів β_1 - і β_2 -адренорецепторів з ризиком розвитку серцевої недостатності. **Матеріали та методи.** Включено 201 хворого з СН на фоні післяінфарктного кардіосклерозу. Контрольна група — 43 здорових особи порівняного віку і статі. Проводилось генотипування за трьома поліморфізмами (Gly389Arg гена β_1 -AP, Ser49Gly гена β_1 -AP, Gln27Glu гена β_2 -AP) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Виконували ехокардіографію. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм SPSS і SNPStats. **Результати.** Аallel A (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP асоціюється зі зниженням ризику розвитку СН (СШ = 0,45 (0,23–0,91), $p = 0,029$, домінантна модель спадковості). Дані про зниження ризику СН за наявності алелі А поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP підтверджуються й у кодомінантній (СШ = 0,43 (0,22–0,87), $p = 0,048$), надмірно-домінантній (СШ = 0,43 (0,21–0,86), $p = 0,02$) і на рівні тенденції — у лог-адитивній (СШ = 0,51 (0,27–0,99), $p = 0,051$) моделях спадковості. Під час проведення порівняльного аналізу розподілу алелей поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP виявлено тенденцію до зменшення частоти алелі А у хворих із СН порівняно з групою контролю (11,9 %, проти 19,7 % відповідно; $\chi^2 = 3,759$; $p = 0,053$). Серед хворих із СН гетерозиготний генотип (G/A) зустрічався у 21,9 % проти 39,5 % у групі контролю ($\chi^2 = 6,163$; $p = 0,046$). Аallel A (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP асоціюється зі зменшенням ризику зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ≤ 40 % (СШ = 0,43 (0,19–0,95), $p = 0,048$ у домінантній моделі та СШ = 0,42 (0,19–0,93), $p = 0,033$ у надмірно-домінантній моделі спадковості). Ризик зниження ФВ ЛШ у хворих із СН є нижчим у носіїв алелі G поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -AP (СШ = 0,52 (0,30–0,92), $p = 0,025$). **Висновки.** Ризик розвитку серцевої недостатності та її фенотип асоціюється з генетичними відмінностями β -адренорецепторів. Аallel A поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів асоціюється зі зниженням ризику розвитку серцевої недостатності (СШ = 0,45; $p = 0,029$, домінантна модель спадковості) і зниженням величини фракції викиду лівого шлуночка ≤ 40 % (СШ = 0,43; $p = 0,048$, домінантна модель). Ризик зниження фракції викиду лівого шлуночка у хворих із серцевою недостатністю є нижчим у носіїв алелі G поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів (СШ = 0,52, $p = 0,025$, надмірно-домінантна модель спадковості).

Ключові слова: цукровий діабет; β_1 -адренорецептори; β_2 -адренорецептори; серцева недостатність; поліморфізм; ген; фракція викиду лівого шлуночка

Вступ

Серцева недостатність (СН) є найпоширенішою причиною госпіталізації та смерті хворих з патологією серцево-судинної системи [1]. Відомо, що з перебігом СН, її прогресуванням пов'язані цукровий діабет (ЦД) та інші супутні захворювання та динаміка цілої низки біомаркерів, гормонів і генетичних чинників [2, 3]. Попередні до- та клінічні дослідження останніх десятиліть довели, що при СН спостерігається стабільне збільшення сироваткових концентрацій катехоламінів [4]. Вони реалізують свої ефекти через систему β -адренорецепторів (β -АР) — парні трансмембранні протеїни, які знаходяться на клітинах всього організму, включно з кардіоміоцитами, гладенькими міоцитами судин і позасудинними клітинами паренхіматозних органів [3]. При хронічній активації β -АР серце працює у посиленому режимі — за надмірного збільшення частоти й сили серцевих скорочень, що призводить до виснаження метаболічних резервів, зокрема зниження скоротливої здатності, та врешті — до декомпенсації хворих із СН [5].

Поліморфізми генів β_1 - і β_2 -АР, імовірно, відіграють важливу роль у становленні й прогресуванні СН і формуванні відповіді на терапію β -адреноблокаторами [6]. Припущення щодо асоціації поліморфізмів генів системи β -адренорецепції та функції серцево-судинної системи отримані на основі даних доклінічних і клінічних досліджень. Імовірно, що кожна з цих серій досліджень на різних рівнях: клітинному, органному в експерименті з трансгенними мишами, *ex vivo* на серці людини — має свої обмеження [7]. Водночас при проведенні комплексного аналізу вони можуть стати аргументами на користь причинно-наслідкового зв'язку поліморфізму і фенотипів захворювання або фармакотерапії [8, 9]. Це спонукає до проведення нових досліджень у цьому напрямку.

Мета роботи: вивчити взаємозв'язок поліморфізмів генів β_1 - і β_2 -адренорецепторів з ризиком розвитку серцевої недостатності.

Матеріали та методи

Хворі були залучені до дослідження на момент госпіталізації до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. Обстежено 201 хворого із СН ішемічної етіології європейської раси. 88 (43,8 %) мали СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), 60 (29,9 %) — постійну форму фібриляції передсердь (ФП), 45 (22,4 %) — ЦД 2-го типу (ЦД2). Протокол дослідження було затверджено локальним Комітетом з питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі проведені методи дослідження за участю пацієнтів було виконано відповідно до етичних норм Гельсінської декларації.

Критерії включення: підписання інформованої згоди, інфаркт міокарда в анамнезі, верифікований діагноз СН стадії С, II–IV ФК за NYHA. Критерії виключення: не підписано інформовану згоду, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, СН іншої етіології, запальні захворювання, декомпенсація ЦД, хронічна хвороба нирок IV ст.

Діагностику й лікування ФП, СН здійснювали згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із ФП, СН, затвердженим наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436, і згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики й лікування гострої та хронічної СН 2021 року [10].

Контрольну групу становили 43 здорові особи. Статистичний аналіз не виявив вірогідної різниці за розподілом частот статі та віку між контрольною групою та хворими із СН. Групи не відрізнялися між собою за статтю та віком (табл. 1).

У всіх хворих було визначено поліморфізм генів β_1 - і β_2 -АР. Для відбору поліморфізмів використовувалися бази даних dbSNP, SNPinfo і SNPnexus [11]. Усього було відібрано 3 поліморфізми двох генів (табл. 2). Лабораторний персонал не знав, до якої групи належать пацієнти; 10 % всіх зразків ДНК генотипувалися повторно з метою контролю якості.

Кров для молекулярно-генетичних досліджень відбирали у вакуутайнери VACUTEST з K3EDTA. ДНК виділяли із цільної крові. Виділену ДНК зберігали до проведення ампліфікації при температурі мінус 20 °С не більше від трьох місяців. Генотипування поліморфних сайтів генів β_1 -АР (rs1801253; с.1165G>C; р.Gly389Arg), β_2 -АР (rs1042714; с.79C>G; р.Gln27Glu) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу. Для генотипування поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР (rs1801252; с.145A>G; р.Ser49Gly) використовували TaqMan SNP Genotyping Assay (Assay ID C_8898508_10) і Universal PCR Master Mix (Ref. 4304437) (Thermo Fisher Scientific, США) відповідно до TaqMan® Universal PCR Master Mix USER GUIDE (Applied Biosystems by Life Technologies). Ампліфікацію проводили за допомогою системи детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch (BioRad). Для аельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software.

Вивчені нами поліморфізми були в рівновазі Харді — Вайнберга, за винятком кGly389Arg гена β_1 -АР (табл. 3). У зазначеного поліморфізму було відхилення від рівноваги як загалом, так і у групі хворих із СН за рахунок браку алелі G. У контрольній групі відхилення не спостерігалось.

Таблиця 1. Характеристика контрольної групи та хворих із СН (n = 244)

Параметри	Групи		χ^2 ; p
	Контрольна (n = 43)	Хворі із СН (n = 201)	
Вік, роки	56,00 [52,00–65,00]	58,00 [54,00–67,00]	0,179
Стать, n (%)	Жінки	62 (30,8)	0,660; 0,417
	Чоловіки	139 (69,2)	

Таблиця 2. Характеристика вивчених поліморфізмів

Ген	Поліморфізм	Нуклеотидна заміна	Амінокислотна заміна
β_1 -AP	rs1801253	c.1165G>C	Gly389Arg
β_1 -AP	rs1801252	c.145A>G	p.Ser49Gly
β_2 -AP	rs1042714	c.79C>G	p.Gln27Glu

Таблиця 3. Рівновага Харді — Вайнберга (значення p)

Поліморфізм	Контрольна група	Хворі із СН	Загалом
Gly389Arg гена β_1 -AP	0,17	0,013	0,0029
Ser49Gly гена β_1 -AP	0,18	0,75	0,27
Gln27Glu гена β_2 -AP	0,74	0,76	0,58

Таблиця 4. Зв'язок поліморфізмів генів β_1 - і β_2 -адренорецепторів з ризиком розвитку серцевої недостатності

Модель спадковості	Генотип	Контрольна група, n (%)	СН, n (%)	СШ (95% ДІ)	p	ІКА	PXB
Поліморфізм Gly389Arg гена β_1-адренорецепторів							
Кодомінантна	G/G	28 (65,1)	121 (60,2)	1,00	0,81	232,8	243,3
	G/C	11 (25,6)	61 (30,4)	1,28 (0,60–2,75)			
	C/C	4 (9,3)	19 (9,4)	1,10 (0,35–3,49)			
Домінантна	G/G	28 (65,1)	121 (60,2)	1,00	0,55	230,9	237,9
	G/C-C/C	15 (34,9)	80 (39,8)	1,23 (0,62–2,46)			
Рецесивна	G/G-G/C	39 (90,7)	182 (90,5)	1,00	0,98	231,2	238,2
	C/C	4 (9,3)	19 (9,4)	1,02 (0,33–3,16)			
Надмірно-домінантна	G/G-C/C	32 (74,4)	140 (69,7)	1,00	0,53	230,8	237,8
	G/C	11 (25,6)	61 (30,4)	1,27 (0,60–2,68)			
Лог-адитивна	–	–	–	1,13 (0,68–1,88)	0,65	231,0	238
Поліморфізм Ser49Gly гена β_1-адренорецепторів							
Кодомінантна	G/G	26 (60,5)	155 (77,1)	1,00	0,048	227,2	237,7
	A/G	17 (39,5)	44 (21,9)	0,43 (0,22–0,87)			
	A/A	0 (0)	3 (1,1)	0,00 (0,00–NA)			
Домінантна	G/G	26 (60,5)	155 (77,1)	1,00	0,029	226,4	233,4
	A/G-A/A	17 (39,5)	46 (22,9)	0,45 (0,23–0,91)			
Рецесивна	G/G-A/G	43 (100)	199 (99)	1,00	0,38	230,4	237,4
	A/A	0 (0)	2 (1)	0,00 (0,00–NA)			
Надмірно-домінантна	G/G-A/A	26 (60,5)	157 (78,1)	1,00	0,02	225,8	232,8
	A/G	17 (39,5)	44 (21,9)	0,43 (0,21–0,86)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,51 (0,27–0,99)	0,051	227	234,4
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2-адренорецепторів							
Кодомінантна	C/C	19 (44,2)	82 (40,8)	1,00	0,91	233	243,5
	C/G	18 (41,9)	91 (45,3)	1,17 (0,58–2,38)			
	G/G	6 (13,9)	28 (13,9)	1,08 (0,39–2,98)			
Домінантна	C/C	19 (44,2)	82 (40,8)	1,00	0,68	231,1	238,1
	C/G-G/G	24 (55,8)	119 (59,2)	1,15 (0,59–2,23)			
Рецесивна	C/C-C/G	37 (86)	173 (86,1)	1,00	1	231,2	238,2
	G/G	6 (13,9)	28 (13,9)	1,00 (0,39–2,58)			
Надмірно-домінантна	C/C-G/G	25 (58,1)	110 (54,7)	1,00	0,68	231,1	238,1
	C/G	18 (41,9)	91 (45,3)	1,15 (0,59–2,24)			
Лог-адитивна	–	–	–	1,07 (0,66–1,73)	0,77	231,1	238,1

Примітки: тут і в табл. 8 і 13: ІКА — інформаційний критерій Акаїке; PXB — рівновага Харді — Вайнберга.

Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Дані наведені як медіана (Me) та інтерквартильний діапазон (при розподілі даних, що відрізняється від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні. Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона. Розраховували співвідношення шансів (СШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$. Статистичну обробку проводили за допомогою пакетів програм IBM® SPSS® Statistics, 20.0 (free-download full Version). Генетико-епідеміологічний аналіз здійснювався за допомогою online-програми SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm?>) (Інститут онкології, Каталонія, Іспанія) [14].

Результати

Проведений аналіз за моделями спадковості не виявив вірогідних різниць між хворими із СН і групою контролю за поліморфізмами Gly389Arg гена β_1 -AP, Gln27Glu гена β_2 -AP (табл. 4).

Поряд із цим статистичний аналіз продемонстрував, що алель А (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP асоціюється зі зниженням ризику розвитку СН (СШ = 0,45 (0,23–0,91), $p = 0,029$, домінантна модель спадковості) (табл. 4).

Дані про зниження ризику СН за наявності алелі А поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP підтверджуються й у кододомінантній (СШ = 0,43 (0,22–0,87), $p = 0,048$), надмірно-домінантній (СШ = 0,43 (0,21–0,86), $p = 0,02$)

і на рівні тенденції — у лог-адитивній (СШ = 0,51 (0,27–0,99), $p = 0,051$) моделі спадковості.

Не виявлено вірогідних закономірностей у розподілі: алелей поліморфізму Gly389Arg гена β_1 -AP, поліморфного локусу Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -AP, між групами хворих із СН і контрольною групою.

Не знайдено й вірогідної різниці за розподілом частот генотипів вищезазначених генів поміж хворими із СН і групою контролю.

Під час проведення порівняльного аналізу розподілу алелей поліморфізму Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP між групами виявлено тенденцію до зменшення частоти виявлення алелі А у хворих із СН порівняно з групою контролю (11,9 % проти 19,7 % відповідно; $\chi^2 = 3,759$; $p = 0,053$) (табл. 5).

Виявлено також вірогідну різницю за розподілом частот генотипів поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP (табл. 6). Так, серед хворих із СН гетерозиготний генотип (G/A) траплявся у 21,9 % проти 39,5 % у групі контролю ($\chi^2 = 6,163$; $p = 0,046$).

88 хворих мали серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду ЛШ. Вищезазначені пацієнти не відрізнялися від контрольної групи за статтю і віком (табл. 7).

Аналіз параметрів моделей спадковості продемонстрував, що алель А (A/G-A/A) поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -AP асоціюється із зменшенням ризику зниження ФВ ЛШ ≤ 40 % у хворих із СН (СШ = 0,43 (0,19–0,95), $p = 0,048$ у домінантній моделі та СШ = 0,42 (0,19–0,93), $p = 0,033$ у надмірно-домінантній моделі спадковості) (табл. 8).

Таблиця 5. Частоти алелей поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP

Алель	Групи	
	Хворі із СН	Контроль
G, n (%)	354 (88,1)	69 (80,2)
A, n (%)	48 (11,9)	17 (19,7)
G + A, n	402	86
$\chi^2 = 3,759$; $p = 0,053$		

Таблиця 6. Частоти генотипів поліморфного локусу Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -AP

Генотип	Групи	
	Хворі із СН (n = 201)	Контроль (n = 43)
G/G, n (%)	155 (77,1)	26 (60,5)
G/A, n (%)	44 (21,9)	17 (39,5)
A/A, n (%)	2 (1,0)	0
$\chi^2 = 6,163$; $p = 0,046$		

Таблиця 7. Характеристика контрольної групи та хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ (n = 131)

Параметри	Групи		χ^2 ; P
	Контрольна (n = 43)	Хворі із СН і ФВ ЛШ ≤ 40 % (n = 88)	
Вік, роки	56,00 (52,00–65,00)	58,00 (54,00–67,00)	0,217
Стать, n (%)	Жінки	31 (35,2)	0,049; 0,825
	Чоловіки	57 (64,8)	

Таблиця 8. Асоціації поліморфізмів генів β_1 - і β_2 -адренорецепторів з ризиком зниження ФВ ЛШ у хворих із СН

Модель спадковості	Генотип	Контрольна група, n (%)	Хворі із СН з ФВ ЛШ $\leq 40\%$, n (%)	СШ (95% ДІ)	p	ІКА	РХВ
Поліморфізм Gly389Arg гена β_1-АР							
Кодомінантна	G/G	28 (65,1)	53 (60,2)	1,00	0,83	171,5	180,1
	G/C	11 (25,6)	27 (30,7)	1,30 (0,56–3,00)			
	C/C	4 (9,3)	8 (9,1)	1,06 (0,29–3,82)			
Домінантна	G/G	28 (65,1)	53 (60,2)	1,00	0,59	169,5	175,3
	G/C-C/C	15 (34,9)	35 (39,8)	1,23 (0,58–2,63)			
Рецесивна	G/G-G/C	39 (90,7)	80 (90,9)	1,00	0,97	169,8	175,6
	C/C	4 (9,3)	8 (9,1)	0,98 (0,28–3,44)			
Надмірно-домінантна	G/G-C/C	32 (74,4)	61 (69,3)	1,00	0,54	169,5	175,2
	G/C	11 (25,6)	27 (30,7)	1,29 (0,57–2,93)			
Лог-адитивна	–	–	–	1,12 (0,64–1,96)	0,7	169,7	175,4
Поліморфізм Ser49Gly гена β_1-АР							
Кодомінантна	G/G	26 (60,5)	68 (77,3)	1,00	0,076	166,7	175,3
	A/G	17 (39,5)	19 (21,6)	0,43 (0,19–0,95)			
	A/A	0 (0)	1 (1,1)	NA			
Домінантна	G/G	26 (60,5)	68 (77,3)	1,00	0,048	165,9	171,7
	A/G-A/A	17 (39,5)	20 (22,7)	0,43 (0,19–0,95)			
Рецесивна	G/G-A/G	43 (100)	87 (98,9)	1,00	0,37	169,0	174,8
	A/A	0 (0)	1 (1,1)	NA			
Надмірно-домінантна	G/G-A/A	26 (60,5)	69 (78,4)	1,00	0,033	165,3	171,1
	A/G	17 (39,5)	19 (21,6)	0,42 (0,19–0,93)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,51 (0,24–1,08)	0,078	166,7	172,5
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2-АР							
Кодомінантна	C/C	19 (44,2)	42 (47,7)	1,00	0,83	171,5	180,1
	C/G	18 (41,9)	32 (36,4)	0,80 (0,36–1,78)			
	G/G	6 (13,9)	14 (15,9)	1,06 (0,35–3,17)			
Домінантна	C/C	19 (44,2)	42 (47,7)	1,00	0,70	169,7	175,4
	C/G-G/G	24 (55,8)	46 (52,3)	0,87 (0,42–1,80)			
Рецесивна	C/C-C/G	37 (86)	74 (84,1)	1,00	0,77	169,7	175,5
	G/G	6 (13,9)	14 (15,9)	1,17 (0,41–3,28)			
Надмірно-домінантна	C/C-G/G	25 (58,1)	56 (63,6)	1,00	0,54	169,5	175,2
	C/G	18 (41,9)	32 (36,4)	0,79 (0,38–1,67)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,97 (0,59–1,61)	0,91	169,8	175,6

Таблиця 9. Рівновага Харді — Вайнберга для поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -АР у контрольній групі та хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ

Досліджувані	Генотипи			Алелі		p
	G/G	A/G	A/A	G	A	
Усі (n = 131)	94	36	1	224	38	0,31
Контрольна група (n = 43)	26	17	0	69	17	0,18
Хворі із СН з ФВ $\leq 40\%$ (n = 88)	68	19	1	155	21	1

Не виявлено відхилення від рівноваги Харді — Вайнберга для поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів (табл. 9).

При проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелей поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів між контрольною групою та хворими із СН зі зниженою ФВ ЛШ вірогідних закономірностей не було виявлено (табл. 10).

Не виявлено вірогідної різниці за розподілом частот генотипів поліморфного локусу Ser49Gly гена β_1 -АР між контрольною групою та хворими із СН зі зниженою ФВ ЛШ (табл. 11).

На наступному етапі хворі із СН були розподілені на дві групи. До першої увійшло 113 (56,2 %) пацієнтів з ФВ ЛШ > 40 %. Другу групу становили 88 (43,7 %) хворих з ФВ ЛШ ≤ 40 %. Обидві групи були порівнянні за віком та статтю (табл. 12).

Аналіз параметрів моделей спадковості встановив, що ризик зниження ФВ ЛШ у хворих із СН є нижчим у носіїв алелі G поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -АР (СШ = 0,52 (0,30–0,92), p = 0,025) (табл. 13).

Не виявлено відхилення від рівноваги Харді — Вайнберга для поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР (табл. 14).

При проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелей поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР між групами хворих із СН залежно від ФВ ЛШ вірогідних закономірностей не виявлено. Також не було виявлено вірогідної різниці за розподілом частот

генотипів поліморфного локусу Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР між хворими із СН залежно від величини ФВ ЛШ.

Обговорення

Сьогодні в багатьох країнах світу проводяться дослідження з вивчення молекулярно-генетичних факторів розвитку СН, пошуку генів схильності й аналізу, взаємозв'язку їхніх поліморфізмів з ризиком несприятливого перебігу [7], спадкові (поліморфні) варіанти яких порівняно незначно впливають на функцію кодованих ними білків (ферментів). Їх функціонування сумісне з життям, але в поєднанні з дією несприятливих зовнішніх факторів може бути причиною різних захворювань [7].

Найчастіше причиною відмінностей у структурі генів є точкові мутації — заміни поодиноких нуклеотидів, або так званий поліморфізм поодиноких нуклеотидів (single-nucleotide polymorphism, SNP). При порушеннях перфузії життєво важливих органів або за необхідності посиленого кровопостачання, наприклад під час фізичного навантаження чи стресу, організм реагує активацією симпатоадреналової системи (САС) [4]. Збільшення серцевого викиду відбувається внаслідок активації β -АР на мембрані кардіоміоцитів. САС забезпечує адаптивну відповідь серця на дію короточасних (гострих) потреб (подразників), що відповідає закону «боротьба чи втеча» [4]. Водночас надмірна активація відповідної регуляторної системи за умови дії хронічного стресу може призвести до патологічних наслідків.

Таблиця 10. Частоти алелей поліморфного локусу Ser49Gly гена β_1 -АР у контрольній групі та хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ

Алель	Групи	
	Контрольна	Хворі із СН з ФВ ЛШ ≤ 40 % (n = 88)
G, n (%)	69 (80,2)	155 (88,1)
A, n (%)	17 (19,8)	21 (11,9)
G + A, n	86	176
$\chi^2 = 2,860$; p = 0,091		

Таблиця 11. Частоти генотипів поліморфного локусу Ser49Gly гена β_1 -АР у контрольній групі та хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ, n (%)

Генотип	Групи	
	Контрольна (n = 43)	Хворі із ФВ ЛШ ≤ 40 % (n = 88)
G/G	26 (60,5)	68 (77,3)
A/G	17 (39,5)	19 (21,6)
A/A	0	1 (1,1)
$\chi^2 = 5,010$; p = 0,082		

Таблиця 12. Характеристика груп хворих із СН за величиною ФВ ЛШ (n = 201)

Параметри		Фракція викиду ЛШ		χ^2 ; P
		> 40 (n = 113)	≤ 40 % (n = 88)	
Вік, роки		58,00 (53,50–67,50)	58,00 (54,00–67,00)	0,914
Стать, n (%)	Жінки	31 (27,4)	31 (35,2)	1,409; 0,235
	Чоловіки	82 (72,6)	57 (64,8)	

Таблиця 13. Асоціації поліморфізмів генів β_1 - і β_2 -адренорецепторів з ризиком зниження ФВ ЛШ у хворих із СН

Модель спадковості	Генотип	ФВ ЛШ > 40 %, n (%)	ФВ ЛШ ≤ 40 %, n (%)	СШ (95% ДІ)	p	ІКА	РХВ
Поліморфізм Gly389Arg гена β_1-АР							
Кодомінантна	G/G	68 (60,2)	53 (60,2)	1,00	0,99	281,5	291,4
	G/C	34 (30,1)	27 (30,7)	1,02 (0,55–1,89)			
	C/C	11 (9,7)	8 (9,1)	0,93 (0,35–2,48)			
Домінантна	G/G	68 (60,2)	53 (60,2)	1,00	0,99	279,5	286,1
	G/C-C/C	45 (39,8)	35 (39,8)	1,00 (0,56–1,76)			
Рецесивна	G/G-G/C	102 (90,3)	80 (90,9)	1,00	0,88	279,5	286,1
	C/C	11 (9,7)	8 (9,1)	0,93 (0,36–2,41)			
Надмірно-домінантна	G/G-C/C	79 (69,9)	61 (69,3)	1,00	0,93	279,5	286,1
	G/C	34 (30,1)	27 (30,7)	1,03 (0,56–1,88)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,98 (0,65–1,50)	0,94	279,5	286,1
Поліморфізм Ser49Gly гена β_1-АР							
Кодомінантна	G/G	87 (77)	68 (77,3)	1,00	0,98	281,5	291,4
	A/G	25 (22,1)	19 (21,6)	0,97 (0,49–1,91)			
	A/A	1 (0,9)	1 (1,1)	1,28 (0,08–20,83)			
Домінантна	G/G	87 (77)	68 (77,3)	1,00	0,96	279,5	286,1
	A/G-A/A	26 (23)	20 (22,7)	0,98 (0,51–1,91)			
Рецесивна	G/G-A/G	112 (99,1)	87 (98,9)	1,00	0,86	279,5	286,1
	A/A	1 (0,9)	1 (1,1)	1,29 (0,08–20,88)			
Надмірно-домінантна	G/G-A/A	88 (77,9)	69 (78,4)	1,00	0,93	279,5	286,1
	A/G	25 (22,1)	19 (21,6)	0,97 (0,49–1,90)			
Лог-адитивна	–	–	–	1,00 (0,54–1,86)	1	279,5	286,1
Поліморфізм Gln27Glu гена β_2-АР							
Кодомінантна	C/C	40 (35,4)	42 (47,7)	1,00	0,08	276,5	291,4
	C/G	59 (52,2)	32 (36,4)	0,52 (0,28–0,95)			
	G/G	14 (12,4)	14 (15,9)	0,95 (0,40–2,25)			
Домінантна	C/C	40 (35,4)	42 (47,7)	1,00	0,078	276,4	286,1
	G/C-G/G	73 (64,6)	46 (52,3)	0,60 (0,34–1,06)			
Рецесивна	C/C-C/G	99 (87,6)	74 (84,1)	1,00	0,48	279	286,1
	G/G	14 (12,4)	14 (15,9)	1,34 (0,60–2,98)			
Надмірно-домінантна	C/C-G/G	54 (47,8)	56 (63,6)	1,00	0,025	274,5	286,1
	C/G	59 (52,2)	32 (36,4)	0,52 (0,30–0,92)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,83 (0,55–1,25)	0,37	278,7	286,1

Таблиця 14. Рівновага Харді — Вайнберга для поліморфізму Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР у хворих із СН з різною ФВ ЛШ

Досліджувані	Генотипи			Алелі		P
	C/C	C/G	G/G	C	G	
Усі (n = 201)	82	91	28	255	147	0,76
Хворі із СН з ФВ > 40 % (n = 113)	40	59	14	139	87	0,33
Хворі із СН з ФВ ≤ 40 % (n = 88)	42	32	14	116	60	0,10

Для СН характерною рисою є висока активність симпатoadреналової системи — це насамперед підвищення концентрації норадреналіну внаслідок його посиленого вивільнення з пресинаптичних терміналей аксонів, що іннервують серце. При хронічній активації β -АР серце працює в посиленому режимі — відбувається надмірне збільшення частоти й сили скорочень, що призводить до виснаження метаболічних резервів, зокрема зниження скоротливої здатності, та врешті — до декомпенсації хворих із СН.

Дійсно, експресія та функції β -АР кардіоміоцитів при СН знаходяться в динамічному процесі, на який впливає гемодинамічний статус та ефекти лікування [4]. β -АР — парні трансмембранні протеїни. На сьогодні добре досліджені три підтипи β -АР (β_1 , β_2 і β_3). Вважається, що ці рецептори знаходяться практично на всіх клітинах організму. β_1 - і β_2 -АР у великій кількості наявні на мембранах кардіоміоцитів. Катехоламіни реалізують свої позитивні інотропний, хроно-, дромо-, батмотропний ефекти переважно через β_1 -АР. При СН знижується чутливість і кількість β_1 -АР, водночас експресія β_2 -АР залишається відносно стабільною. Проте функціональна взаємодія β_2 -АР з G-протеїнами (внутрішньоклітинний посередник взаємодії АР та аденілатциклази) при СН знижується [4].

Знайдено два поширені несинонімічні SNP у нуклеотидах 145 (A/G), що призводить до кодування амінокислот Ser (основна алель) або Gly у 49-й позаклітинній послідовності β_1 -АР, а при поліморфізмі в нуклеотиді 1165 (G/C) відбувається кодування або амінокислоти Arg (основна алель), або Gly у 389-й послідовності інтрацелюлярної частини рецептора.

У дослідженнях на моделях фібробластів китайських хом'яків і клітин ембріональної нирки людини вченими не було виявлено відмінностей агоніст-стимульованої взаємодії β_1 -АР з аденілатциклазою за наявності іншого поліморфізму (Ser49 і Gly49) [13]. Водночас інша група дослідників інформує про збільшення базальної та стимульованої активності цАМФ при поліморфізмі Gly49, що було виявлено на моделі клітин ембріональної нирки людини [8]. За даними електрофорезу в поліакриламідному гелі було встановлено, що рецептор Ser49 має змінене глікозування на відміну від рецепторів з поліморфізмом Gly49 [5]. Оскільки глікозування впливає на дрейф рецепторів, ці дані можуть пояснювати відмінності між їхньою чутливістю [5]. Gly49 змінює фенотип серця при СН внаслідок підвищеної здатності до понижуючої регуляції у відповідь на стимуляцію (зниження чутливості) [8].

Стратифікація хворих за поліморфізмом у 49-му положенні (Ser49Gly) показала, що гомозиготні хворі (Ser49 — алель А) мали вищі значення VO_2 порівняно з носіями Gly49 (гомозиготи й гетерозиготи) [15]. У нашому дослідженні продемонстровано, що алель А поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів асоціюється із зниженням ризику розвитку серцевої недостатності (СШ = 0,45; $p = 0,029$, домінантна модель спадковості) та зниженням ризику величини фракції викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$ (СШ = 0,43; $p = 0,048$, домінантна модель).

Ген β_2 -АР локалізується у хромосомі 5q31_32. У той час як β_1 -АР тільки активують G-протеїн (Gs), β_2 -АР також можуть його пригнічувати (Gi), зменшуючи продукцію цАМФ [16]. Значущими мутаціями є Gly16Arg, Gln27Glu, Val34Met і Thr164Ile. Gly16Arg і Gln27Glu знаходяться в позаклітинній частині рецептора, у той час як Thr164Ile — на трансмембранному домені, а Val34Met є рідкісною мутацією в першому трансмембранному портальному домені. Пропорція малих β_2 -АР поліморфізмів у популяції виглядає так: Arg16, Glu27, Ile164 — 39, 43 % і менше за 5 % відповідно, з рідкісною часткою Met34 [16]. Для деяких поліморфізмів показана міжгенетична варіабельність у частоті алелей: Gln27Glu у європейців зустрічається з частотою 35 %, у афроамериканців — 21 %, у китайців — 7 %. Однонуклеотидна заміна цитозину (C) на гуанін (G) у положенні 79 гена β_2 -АР призводить до заміни глютаміну (Gln) на глютамінову кислоту (Glu) у 2-му кодоні (rs1042714) [16]. Алель C називається алеллю «дикого» типу, оскільки найчастіше зустрічається в популяції, а алель глютамінової кислоти зустрічається рідше, тому називається мутантною. Частка алелей C і G у загальній популяції становить 0,55/0,45 відповідно [16, 17]. Дослідження продемонстрували, що цей поліморфізм тісно пов'язаний із чутливістю даного рецептора до понижуючої регуляції. Передбачається, що алель Glu27 має більшу стійкість до понижуючої регуляції, ніж алель «дикого» типу, оскільки вона викликає зміни в конформації β_2 -АР. За даними літератури, асоціація поліморфізму Gln27Glu β_2 -АР з клінічним перебігом СН досить неоднозначна.

Під час дослідження толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів з компенсованою СН виявлено, що хворі з Arg16/Glu27 мали більшу витривалість порівняно з групою із Gli16/Gln27 поліморфізмом. Вони також звернули увагу, що зниження толерантності до фізичних вправ завжди передують декомпенсації СН. Дослідники вивчали поліморфізм β_2 -АР і β_2 -АР 5' LC Arg19Cys у хворих з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією. У ході аналізу було виявлено, що поліморфізми β_2 -АР Arg16 і Gln27 можуть бути пов'язані з низьким ризиком розвитку СН. У той же час інші вчені дослідили 256 випадків СН, звертаючи увагу на поліморфізми β_1 -АР Arg389Gly, β_2 -АР Arg16Gly і Gln27Glu, але не знайшли значної кореляції із СН [1]. У двох дослідженнях вивчався вплив поліморфізмів гена β_2 -АР на ризик розвитку і прогресування СН. В італійському дослідженні було включено 236 хворих з СН і 230 здорових добровольців. Не було виявлено асоціацій між поліморфізмами Arg16Gly, Gln27Glu і перебігом СН [1]. Інша група дослідників повідомила про результати рандомізованого дослідження з включенням хворих з ішемічною та ідіопатичною кардіоміопатією. Не було виявлено впливу поліморфізму 16 і 27 гена β_2 -АР на ризик розвитку й особливості перебігу СН [18].

Висновки

Ризик розвитку серцевої недостатності та її фенотип асоціюється з генетичними відмінностями β -адренорецепторів.

Алель А поліморфізму Ser49Gly гена β_1 -адренорецепторів асоціюється зі зниженням ризику розвитку серцевої недостатності (СШ = 0,45; $p = 0,029$, домінантна модель спадковості) та зниженням величини фракції викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$ (СШ = 0,43; $p = 0,048$, домінантна модель спадковості).

Ризик зниження фракції викиду лівого шлуночка у хворих із серцевою недостатністю є нижчим у носіїв алелі G поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів (СШ = 0,52, $p = 0,025$, надмірно-домінантна модель спадковості).

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Covolo L, Gelatti U, Metra M, Nodari S, Picciché A, Pezzali N, Zani C, et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J*. 2004 Sep;25(17):1534-41. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.015. PMID: 15342173.
- Dayem Ullah AZ, Lemoine NR, Chelala C. SNPnexus: a web server for functional annotation of novel and publicly known genetic variants (2012 update). *Nucleic Acids Res*. 2012 Jul;40(Web Server issue):W65-70. doi: 10.1093/nar/gks364. Epub 2012 Apr 28. PMID: 22544707; PMCID: PMC3394262.
- Dorn GW 2nd, Liggett SB. Mechanisms of pharmacogenomic effects of genetic variation within the cardiac adrenergic network in heart failure. *Mol Pharmacol*. 2009 Sep;76(3):466-80. doi: 10.1124/mol.109.056572. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19491328; PMCID: PMC2730380.
- Kamyshna I, Pavlovych L, Pankiv I, Pankiv V, Kamyshnyi A. Evaluation of the influence of single-nucleotide polymorphisms of vitamin D receptor (rs2228570), BDNF (rs6265), and NMDA (rs4880213) genes on gene expression in different tissues. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(2):83-88. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1250>.
- Nechay O, Kvitka D, Lishchynsky P, Mazur O, Palamar-chuk V. Molecular genetic studies in the diagnosis of differentiated thyroid cancer: literature review. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(4):355-360. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.4.2020.208490>.
- Jensen BC, O'Connell TD, Simpson PC. Alpha-1-adrenergic receptors in heart failure: the adaptive arm of the cardiac response to chronic catecholamine stimulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014 Apr;63(4):291-301. doi: 10.1097/FJC.000000000000032. PMID: 24145181; PMCID: PMC3980029.
- Kaviarasan V, Mohammed V, Veerabathiran R. Genetic predisposition study of heart failure and its association with cardiomyopathy. *Egypt Heart J*. 2022 Jan 21;74(1):5. doi: 10.1186/s43044-022-00240-6. PMID: 35061126; PMCID: PMC8782994.
- Levin MC, Marullo S, Muntaner O, Andersson B, Magnusson Y. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem*. 2002 Aug 23;277(34):30429-35. doi: 10.1074/jbc.M200681200. Epub 2002 May 28; PMID: 12034720.
- Matkovich SJ, Van Booven DJ, Hindes A, Kang MY, Druley TE, Vallania FL, Mitra RD, et al. Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. *J Clin Invest*. 2010 Jan;120(1):280-9. doi: 10.1172/JCI39085. Epub 2009 Dec 14. PMID: 20038796; PMCID: PMC2798680.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14; PMID: 34447992.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 30; PMID: 27206819.
- Golkowski F, Krzentowska-Korek A, Baldys-Waligorska A, Hubalewska-Dydejczyk A, Goiter, cardiovascular and metabolic disorders in patients with acromegaly. *Endocr Regul*. 2011 Oct;45(4):191-7. doi: 10.4149/endo_2011_04_191; PMID: 22073948.
- Rathz DA, Gregory KN, Fang Y, Brown KM, Liggett SB. Hierarchy of polymorphic variation and desensitization permutations relative to beta 1- and beta 2-adrenergic receptor signaling. *J Biol Chem*. 2003 Mar 21;278(12):10784-9. doi: 10.1074/jbc.M206054200. Epub 2003 Jan 13; PMID: 12525504.
- Sole X, Guino E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies *Bioinformatics*. 2006;22:1928-1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
- Yuzhalin AE, Kutikhin AG. Integrative systems of genomic risk markers for cancer and other diseases: future of predictive medicine. *Cancer Manag Res*. 2012;4:131-5. doi: 10.2147/CMAR.S30855. Epub 2012 May 23. PMID: 22740773; PMCID: PMC3379855.
- Romeo FJ, Mavropoulos SA, Ishikawa K. Progress in Clinical Gene Therapy for Cardiac Disorders. *Mol Diagn Ther*. 2023 Mar;27(2):179-191. doi: 10.1007/s40291-022-00632-z. Epub 2023 Jan 15. Erratum in: *Mol Diagn Ther*. 2023 Jul;27(4):551-552. PMID: 36641770; PMCID: PMC10023344.
- Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, Cegelin R, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):7-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033. Epub 2021 May 5. PMID: 33947203; PMCID: PMC8247549.
- Tada H, Fujino N, Hayashi K, Kawashiri MA, Takamura M. Human genetics and its impact on cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2022 Feb;79(2):233-239. doi: 10.1016/j.jicc.2021.09.005. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34551866.

Отримано/Received 05.03.2024

Рецензовано/Revised 23.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 07.06.2024 ■

Information about author

N.M. Kulaiets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nadezdakulaec@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1778-8431>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

N.M. Kulaiets

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Association of β_1 - and β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms with the risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Heart failure (HF) is the most common cause of hospitalization and mortality in patients with cardiovascular diseases. It is known that concomitant diseases and the dynamics of some biomarkers, hormones and genetic factors are associated with the course of HF and its progression. Gene polymorphisms of β_1 - and β_2 -adrenergic receptors (β_1 - and β_2 -AR) probably play an important role in the occurrence, progression of HF and the formation of response to therapy with β -adrenergic blockers. Conducting a comprehensive analysis can add arguments in favor of a cause-and-effect relationship between polymorphisms and disease phenotypes. This encourages new research in this direction. The purpose was to study the correlation between β_1 - and β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms and the risk of developing heart failure. **Materials and methods.** Two hundred and one patients with HF on the background of post-infarction atherosclerosis were included. Control group consisted of 43 healthy persons of comparable age and sex. Genotyping was carried out for 3 polymorphisms (Gly389Arg of the β_1 -AR gene, Ser49Gly of the β_1 -AR gene, Gln27Glu of the β_2 -AR gene) using the polymerase chain reaction. Echocardiography was performed. Statistical analysis was done using SPSS and SN-PStats programs. **Results.** The A allele (A/G-A/A) of the Ser49Gly polymorphism of the β_1 -AR gene is associated with a reduced risk of heart failure (odds ratio (OR) = 0.45 (0.23–0.91), $p = 0.029$, dominant model of inheritance). Data on a decreased risk of HF in the presence of the A allele of the Ser49Gly polymorphism of the β_1 -AR gene are also confirmed in codominant (OR = 0.43 (0.22–0.87), $p = 0.048$), overdominant (OR = 0.43 (0.21–0.86), $p = 0.02$) and log-additive (OR = 0.51 (0.27–0.99), $p = 0.051$) inheritance

models. During a comparative analysis of the distribution of the Ser49Gly (c.145A>G) polymorphism alleles of the β_1 -AR gene, a tendency towards a decrease in the frequency of the A allele in patients with HF was revealed compared to the control group (11.9 against 19.7 %, respectively; $\chi^2 = 3.759$; $p = 0.053$). Among patients with HF, a heterozygous genotype (G/A) occurred in 21.9 % of cases against 39.5 % in the control group ($\chi^2 = 6.163$; $p = 0.046$). The A allele (A/G-A/A) of the Ser49Gly polymorphism of the β_1 -AR gene is associated with a decreased risk of reduced left ventricular ejection fraction ≤ 40 % (OR = 0.43 (0.19–0.95), $p = 0.048$ in the dominant model, and OR = 0.42 (0.19–0.93), $p = 0.033$ in the overdominant model of inheritance). The risk of a decrease in left ventricular ejection fraction among patients with HF is lower among carriers of the G allele of the Gln27Glu polymorphic locus of the β_2 -AR gene (OR = 0.52 (0.30–0.92), $p = 0.025$). **Conclusions.** The risk of developing heart failure and its phenotype are associated with genetic differences in β -adrenergic receptors. The A allele of the Ser49Gly polymorphism of the β_1 -adrenergic receptor gene is associated with a reduced risk of developing heart failure (OR = 0.45; $p = 0.029$, dominant model of inheritance), and a decrease in the left ventricular ejection fraction ≤ 40 % (OR = 0.43; $p = 0.048$ in the dominant model). The risk of reduced left ventricular ejection fraction in patients with heart failure is lower in carriers of the G allele of the Gln27Glu polymorphic locus of the β_2 -adrenergic receptor gene (OR = 0.52, $p = 0.025$, overdominant inheritance model).

Keywords: type 2 diabetes; β_1 -adrenergic receptors; β_2 -adrenergic receptors; heart failure; polymorphism; gene; left ventricular ejection fraction

K.I. Gerush¹, N.V. Pashkovska¹, O.Z. Ukrainets²¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine² Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

Errors in the diagnosis of types of diabetes mellitus: causes and prevention strategies (literature review and own research results)

Abstract. *The article provides current information regarding medical errors in diagnosing diabetes mellitus (DM), analyzes their factors, and outlines preventive measures. The causes of the most common diagnostic errors in diabetology include limited access to quality healthcare, insufficient training and number of qualified personnel, low quality of teamwork and medical information exchange, inadequate availability of diagnostic tests, poor coordination of care and follow-up, lack of medical informatics resources, human factors, and cognitive biases (such as misidentification of DM and its type, incorrect context creation, overestimation/underestimation of incidental findings, premature termination of the diagnostic process, and lack of knowledge and skills in diabetology). The most typical diagnostic discrepancies involve misidentifying type 1 DM (including latent autoimmune diabetes in adults), type 2 DM, and other specific types of DM. This is due to the increasing heterogeneity of DM, blurring of the boundaries between its types, atypical disease course, the decreased diagnostic value of the essential criteria for DM types (age, presence of metabolic syndrome signs, ketosis, dependency on insulin therapy), presence of comorbid conditions, and limited availability of diagnostic tests to specify the type of diabetes. To optimize diagnosis and prevent diagnostic errors, we have developed a Telegram bot DiaType based on a multilevel algorithm for the differential diagnosis of various types of DM. The testing of this Telegram bot has shown its high effectiveness in identifying DM variants. The advantages of DiaType include accessibility, interactivity, accuracy, and support for medical professionals, which helps improve diagnostic efficiency, simplify the diagnostic process, especially for primary care physicians, prevent diagnostic errors, and, consequently, improve treatment outcomes.*

Keywords: *diabetes mellitus; types; heterogeneity; diagnosis; medical errors; informational technologies; chatbot*

Introduction

Diagnosis is one of the primary competencies of practical doctors. Establishing an accurate diagnosis is critically essential for selecting the best treatment for the patient. However, medical diagnostic errors, particularly in diabetology, occur frequently and can have severe consequences for patients' health. Inaccurate or untimely diagnosis is one of most significant safety issues of modern healthcare and causes the greatest harm [1].

Diagnostic errors are quite common, and most people worldwide encounter them to some extent during their lifetime [2]. According to research, approximately 5 % of adults in high-income countries experience diagnostic errors at the outpatient stage each year, more than half of which can cause serious harm [3].

According to a report by the National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine of the United States, diagnostic errors are a serious public health issue, sometimes with devastating consequences [4]. Incorrect or untimely diagnosis causes more serious harm to patients than any other type of medical error: in the US hospitals alone, it leads to the deaths of 40,000 to 80,000 people each year. Diagnostic errors affect over 12 million Americans annually and can cause serious harm to at least one-third of them, surpassing all other causes of harm from medical errors combined. In low- and middle-income countries, even more significant problems may arise due to limited access to diagnostic tests, a shortage of qualified primary care or specialist physicians, and a lack of medical record-keeping

systems. These factors can lead to a higher frequency of diagnostic errors [3].

Recently, there has been an increase in the diversity of diabetes mellitus (DM) manifestations, complicating the clear delineation of its forms. The disease increasingly presents in atypical variations, leading to a decrease in the relevance of traditional diagnostic criteria for DM types, such as the patient's age, presence of metabolic syndrome, insulin dependence, etc. There is an underdiagnosis of other specific types of diabetes. The situation is further complicated by the limited availability of diagnostic tests to clarify the type of DM. This leads to errors in diagnosing DM types and incorrect patient management strategies [5–7].

According to the modern classification proposed by the American Diabetes Association (ADA), there are four classes of DM based on etiology [8]:

- type 1 diabetes mellitus (T1DM). This type is caused by autoimmune destruction of the β -cells in the pancreas, usually leading to an absolute insulin deficiency. It also includes latent autoimmune diabetes in adults (LADA);

- type 2 diabetes mellitus (T2DM). This type is characterized by a gradual loss of adequate insulin secretion by β -cells against a background of insulin resistance;

- specific types of diabetes mellitus. These types arise from other causes, such as monogenic diabetes syndromes (neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young (MODY)), exocrine pancreas diseases (cystic fibrosis, pancreatitis), and drug- or chemical-induced diabetes (from glucocorticoid use, HIV/AIDS treatment, or organ transplantation);

- gestational diabetes mellitus. This type is diagnosed during the second or third trimester of pregnancy and was not present before gestation.

Traditional views of T1DM and T2DM, where the former is associated with children and the latter with adults, have lost relevance, as both types of the disease are diagnosed across different age groups. In adults, the onset of T1DM can be more varied: they may not exhibit the classic symptoms seen in children and sometimes may even experience temporary remission without the need for insulin administration [9]. Sometimes, patients with T2DM can also develop diabetic ketoacidosis and other complications [10].

Experts from the ADA note that classifying diabetes mellitus by type can be complex, and incorrect diagnoses are often made in the early stages of treatment. For example, adults with T1DM may be mistakenly diagnosed with T2DM, and MODY in mature individuals is frequently misclassified as T1DM [8]. Incorrect diagnosis can have severe consequences for patients. Treatment that does not correspond to the actual type of DM can lead to ineffective blood glucose control, development of complications, and deterioration in quality of life. All of this underscores the need to develop approaches to improve the quality of diagnosis in diabetology.

Diagnostic errors

Diagnosis typically occurs over some time and involves initial assessment, performance and interpretation of diagnostic tests, ongoing monitoring, tracking of diagnostic information, communication and coordination related to referrals, as well as patient behavior and compliance. Diag-

nostic errors can occur at each of these stages [11]. Diagnostic errors are the inability to provide accurate and timely explanations of a patient's health problems or to communicate these explanations to the patient [12]. They are considered missed opportunities to establish the correct or timely diagnosis based on available evidence, which can be caused by cognitive or systemic factors or their combination [13].

Types of diagnostic errors. A diagnostic error occurs when: 1) a diagnosis is not established; 2) a diagnosis is established, but not on time; 3) a diagnosis is established, but is incorrect [14]. Indeed, diseases can be missed (diabetes mellitus not detected despite symptoms), misdiagnosed (informing a patient of one type of diabetes mellitus when there is evidence for another), or diagnosed untimely (not telling a patient of test results indicating diabetes mellitus). It's also possible to have a combination of these situations [4].

Causes of diagnostic errors. Accurate and timely diagnosis depends on various factors, including the knowledge, experience, and skills of medical personnel and the availability of resources. It is a high-risk area for medical errors, especially among primary care physicians who typically treat many patients. The conditions they encounter often have complex clinical presentations, making diagnosis challenging [15]. Additionally, physicians may have limited experience regarding rare pathologies or unusual presentations of diseases, and there may be variability in access to diagnostic tests.

Overall factors

Many reasons can contribute to the occurrence of diagnostic errors [1].

Access to quality primary healthcare. Limited access to primary and specialized healthcare can be due to financial difficulties, distance from medical facilities, low levels of health literacy, transportation issues, or a shortage of medical facilities. This can lead to underdiagnosis and incorrect diagnosis of DM.

Availability of healthcare workers and specialists. Insufficient number of qualified healthcare workers may be related to a lack of training, migration of medical personnel, or adverse working conditions. A limited number or low quality of specialists in the field of diabetology can contribute to errors in the diagnosis and treatment of diabetes.

Teamwork. Poor quality teamwork, lack of training, and lack of feedback after errors can negatively impact the diagnostic process. This can lead to misinterpretation of diabetes symptoms and incorrect diagnosis.

Availability of diagnostic tests. Limited volume, availability, or quality of diagnostic tests, such as blood glucose tests, glycated hemoglobin (HbA1c) tests, and other specific tests, can complicate the accurate diagnosis of DM.

Communication. Low levels of medical information exchange among healthcare workers can lead to incomplete or incorrect interpretation of patient data, complicating the correct diagnosis of diabetes.

Care coordination. Delays in consultations, loss of test results, and absence of medical records can hinder the timely and accurate diagnosis of diabetes.

Follow-up care. Limited follow-up care for patients reduces the ability to adjust the diagnosis and treatment of DM based on changes in the patient's condition or new test results.

Access to healthcare. Inaccessibility of healthcare or lack of other basic needs, such as food or housing, can lead to missed diagnostic opportunities and complications in patients with diabetes.

Medical staff training. Inadequate training of healthcare professionals in diabetology and deficiencies in certification and licensing can contribute to diagnostic errors when determining the type of diabetes.

Availability of medical informatics resources. Lack of access to medical informatics resources, including the internet, especially in remote areas, and issues with accessing medical information can limit physicians' knowledge and opportunities for correct diagnosis of diabetes.

Culture. Culture plays a significant role in the occurrence of diagnostic errors as it influences the perception, interpretation, and evaluation of information. Cultural differences can lead to misinterpretation of symptoms, incorrect interpretation of behavior, or deviations from norms, resulting in errors in diagnosis and treatment. Additionally, cultural perceptions of normalcy and pathology may vary, necessitating consideration of cultural contexts in diagnosis.

Human factors and cognitive issues. Work environments prone to distractions, interruptions, and lack of information organization can lead to diagnostic errors. This is especially critical in cases of diabetes, where diagnostic accuracy is crucial for further treatment.

Diabetes-specific factors

Diagnosing different types of diabetes is a complex and critical task in medicine. Incorrect diagnosis can lead to inadequate treatment, worsening the patient's condition. Each type of diabetes has its characteristics and requires a specific approach to treatment. However, several factors can contribute to errors in diagnosing these types of diabetes [17].

Genetic and epigenetic factors. Genetic mutations and epigenetic changes can affect gene expression, leading to various forms of diabetes. For instance, monogenic forms of diabetes are often misdiagnosed as T1DM or T2DM due to symptom similarity. This happens because of insufficient awareness and testing for rare genetic mutations.

Behavioral and environmental factors. Behavioral factors, such as diet and physical activity levels, as well as environmental influences, can significantly alter the manifestations of diabetes. For example, poor diet and a sedentary lifestyle can contribute to the development of T2DM, but in some cases, these factors can mask the symptoms of T1DM, especially in adults.

Comorbidities. Comorbid conditions, such as chronic pancreatitis or pancreatic cancer, can lead to type 3c diabetes (pancreatogenic diabetes). This type of diabetes is often misdiagnosed as T1DM or T2DM because the clinical manifestations can be similar, though the disease's etiology is different.

Technical errors in diagnosis. Technical errors include diagnostic approaches (lack of clear protocols or the use of outdated methods can cause misdiagnosis), observer errors (subjectivity of the doctor, inexperience, or failure to consider all symptoms can lead to mistakes), analytical errors (incorrectly conducted tests or technical equipment failures), and sto-

chastic errors (random errors that occur during the diagnostic process). For example, incorrectly performed laboratory tests or errors in interpreting results can lead to a false diagnosis.

Role of cognitive biases

In today's world, the study of cognitive biases — unconscious errors in human thinking that occur when processing and interpreting information and affect subsequent decision-making — is becoming increasingly popular. They account for 74 % of all errors [18] and mainly arise due to incorrect synthesis, data collection, and erroneous knowledge. Clinical thinking is the process of analysis and decision-making in the medical field. In other words, the physician can conclude and make decisions based on available information to achieve the best outcomes for the patient [19].

According to a recent prospective international study, seven of the most common medical errors and cognitive biases in the field of endocrinology have been identified: incorrect identification of nosology, improper context creation with omission of important information, premature closure of the diagnostic process, lack of knowledge in a specific medical area, erroneous triggering, overestimation or underestimation of data, and lack of diagnostic skills [20].

Incorrect identification. This error occurs when a doctor mistakenly identifies one type of diabetes as another, e.g., T2DM as T1DM or vice versa. It can happen due to similar clinical signs and symptoms, such as elevated blood glucose levels.

Improper context creation. In this case, the doctor considers important clinical signs like hyperglycemia or family history, but fails to account for specific test results (C-peptide levels or antibodies to islet antigens). This leads to an incorrect diagnosis because the data collection was completed, but the interpretation was inaccurate.

Premature closure. The error of premature closure occurs when a doctor does not verify all necessary diagnostic data and makes conclusions based solely on initial symptoms or history. For example, if a patient has symptoms of hyperglycemia, but the doctor does not conduct additional tests to determine the type of diabetes, the diagnosis may be incorrect.

Lack of knowledge. This type of error occurs when a doctor does not know which test results are pathological for different types of diabetes. For instance, a doctor might not know that a low C-peptide level indicates T1DM, but it is also characteristic of MODY and pancreatogenic diabetes, leading to incorrect interpretation of results.

Erroneous triggering. This error occurs when a doctor reviews all critical information and correctly interprets diagnostic tests, but still makes an incorrect diagnosis. For example, a doctor might correctly identify the absence of autoimmune markers, but, due to other factors, mistakenly diagnose T2DM instead of MODY.

Overestimation/underestimation. A doctor gives excessive importance to a particular finding, such as the presence of ketosis, and makes a diagnosis of T1DM based on it. Alternatively, the doctor might underestimate a vital sign, like an average C-peptide level.

Lack of diagnostic skills. This error occurs when a doctor incorrectly interprets the results of technical examinations,

including laboratory tests. For example, a doctor might miss important signs of pancreatogenic diabetes.

The authors note that although errors in clinical reasoning continue to be a prevalent issue, frequently due to deficiencies in knowledge and skills, other common mistakes in communicating test results and conducting follow-ups necessitate distinct strategies for improvement, such as upgrading technological systems [16].

Errors can arise when minor clinical symptoms of a disease are missed or ignored at the primary level. These errors can significantly impact the accurate diagnosis of diabetes types, leading to incorrect treatment and complications. To reduce the number of such errors, it is necessary to improve diagnostic methods, increase doctors' awareness, and provide them with the necessary knowledge and skills.

Diabetes heterogeneity as a factor in diagnostic errors

As noted earlier, there has been an increase in the heterogeneity of DM, which has blurred the lines between its types. The disease increasingly presents atypically, reducing the relevance of traditional diagnostic criteria for diabetes types.

The most pressing diagnostic issue in diabetology is distinguishing between T1DM and T2DM. These two categories have different etiologies and require different treatment methods. Diagnosis is complicated because T1DM and T2DM are not homogeneous, and “gold standard” diagnostic criteria are not universally accepted. Problems arise when clinical signs do not match expectations (for example, young patients with obesity or older patients with average weight, or patients with rare diabetes subtypes) [22].

Combinations of different types of diabetes (double or even triple) are also becoming more common. In the 2019 classification by the World Health Organization, they are referred to as “hybrid” forms of diabetes [23]. These atypical variants of diabetes can be challenging to diagnose and treat, as their clinical presentation can be highly diverse and variable. The most notable example of “hybrid” diabetes is LADA, which is characterized by a less active autoimmune process and a wide range of clinical signs compared to classical T1DM and can exhibit features of both major types of diabetes [24, 25].

Various pathophysiological processes contributing to the risk and progression of diabetes, with variable relative importance in each individual, define the phenotype and can be used for therapy [26]. The threshold hypothesis posits that the clinical manifestation of diabetes develops when the combined influence of genetic and environmental factors exceeds a certain threshold. These models can be integrated to understand the combined effect and interaction of various diabetes risk factors in different individuals, supporting the search for endotypes that help clarify the heterogeneity within diabetes types and optimize therapeutic approaches [27].

Genetic factors and environmental influences, along with their interactions, affect numerous mechanisms (autoimmunity, beta-cell mass reduction, insulin secretion defects, inflammation, healthcare barriers) that can variously contribute to the development and progression of diabetes in each patient. This individual variability leads to heterogeneity within and between diabetes types (e.g., very early-onset T1DM, LADA) [5].

Given the newly disclosed aspects of pathophysiology and clinical manifestations of carbohydrate metabolism disorders, some researchers have proposed a new diabetes classification based on clustering by different features.

Based on leading characteristics, such as age at disease manifestation, body mass index (BMI), presence of glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibodies, glycaated hemoglobin (HbA1c) levels, insulin resistance index (HOMA2-IR), and basal beta-cell secretion (HOMA2- β), five clusters of this disease have been proposed: severe autoimmune diabetes (SAID), severe insulin-deficient diabetes (SIDD), severe insulin-resistant diabetes (SIRD), mild obesity-related diabetes, and mild age-related diabetes [28].

The first cluster (SAID) includes young patients with low BMI, poor glycemic control, high titers of GAD autoantibodies, high HbA1c levels, and a significant decrease in the HOMA2- β . In the World Health Organization classification, SAID corresponds to T1DM. The second cluster (SIDD) is similar to the first in characteristics, but without GAD autoantibodies. Patients with SAID and SIDD are prone to complications, such as ketoacidosis and diabetic retinopathy. The third cluster (SIRD) comprises individuals with high BMI and HOMA2-IR, often diagnosed with reduced glomerular filtration rate, increasing the risk of developing microalbuminuria and chronic kidney disease. Patients with SIRD also have a higher frequency of non-alcoholic fatty liver disease. The fourth cluster (mild obesity-related diabetes) consists of individuals with high BMI, a moderate increase in the HOMA2-IR, and a slight decrease in the HOMA2- β . The fifth cluster (mild age-related diabetes) includes elderly patients with stable diabetes course and normal HOMA2-IR. Such a precise approach allows for the timely prescription of pathogenetic treatment and predicting the development of chronic diabetes complications [28, 29].

Atypical forms of diabetes

Atypical presentations are increasingly recognized as significant contributors to diagnostic errors. Many patients may have a form of diabetes that does not quite fit the diagnosis of T1DM or T2DM. The discovery and description of these variants of “atypical diabetes” significantly contributed to understanding the basic biology governing insulin secretion, insulin resistance, and islet autoimmunity. Atypical diabetes is suspected in individuals who do not clearly fit the current criteria of T1DM, T2DM or secondary diabetes. In this regard, endotypes have been proposed, where patients with diabetes can be clustered based on similar clinical or molecular-genetic mechanisms [30].

The Rare and Atypical Diabetes Network has been developed to characterize unusual subtypes of diabetes and identify new mechanisms or causal pathways that can be used for prevention or treatment [31].

According to scientists, the analysis will help improve the means of identifying atypical diabetes. Genetic sequencing can reveal new variants, while metabolomic and transcriptomic analysis can identify new mechanisms and biomarkers of atypical disease. The main forms of atypical diabetes known at the moment are [32]:

— monogenic diabetes. Diabetes caused by a mutation in a single gene. It is often found in children and young adults and has various forms, including MODY;

- syndromic diabetes. Diabetes that is part of a genetic syndrome, which includes other physical or mental anomalies, such as Wolfram syndrome or Beckwith-Wiedemann syndrome;

- mitochondrial diabetes. Arises from mutations in mitochondrial DNA, often associated with other symptoms, such as deafness;

- lipodystrophies. Rare disorders where fat tissue is absent or improperly distributed, leading to insulin resistance and diabetes;

- insulin resistance syndromes. A group of disorders when tissues become less sensitive to insulin, leading to elevated blood glucose levels. Examples include polycystic ovary syndrome and Cushing's syndrome;

- ketosis-prone diabetes with positive antibodies and preserved β -cell function;

- ketosis-prone diabetes with negative antibodies and preserved β -cell function;

- ketosis-prone diabetes with negative antibodies and lost β -cell function;

- pancreatic diabetes. Diabetes that arises from diseases of the pancreas, such as chronic pancreatitis, pancreatic cancer, or after pancreatectomy;

- fulminant diabetes. A rare form of diabetes characterized by sudden and very rapid development of hyperglycemia and ketosis with complete loss of β -cell function;

- LADA. Slowly progressing autoimmune diabetes in adults, often initially diagnosed as T2DM;

- slowly progressing autoimmune diabetes. A form of T1DM that develops slowly and may manifest in adulthood, but has an autoimmune nature;

- insulin-deficient diabetes without obesity. Diabetes that develops in individuals with normal or insufficient body mass, but with insulin deficiency.

It is expected that the assessment of different endotypes associated with atypical diabetes will increase the accuracy of diagnosis and facilitate making targeted treatment decisions.

Ways to prevent diagnostic errors

To prevent diagnostic errors, the ADA and the EASD have developed a new approach called precision diabetology, which aims to explore new opportunities to improve the diagnosis of diabetes [17, 33].

Precision diagnosis. Precision diabetic medicine is an approach to optimize the diagnosis, prognosis, prevention, or treatment of diabetes by integrating multidimensional data while considering individual differences. Precision diagnosis involves refining the characterization of the diabetes diagnosis for therapeutic optimization or improving prognostic clarity using information about the individual's unique biology, environment, and/or context. Accurate diagnosis may include classifying the diagnosis into subtypes, as in case of MODY, or using probabilistic algorithms to refine the diagnosis without categorization [34].

A thorough diagnosis is often necessary for successful precise therapy for prevention and treatment. Accurate diagnosis can be conceptualized as a process rather than a single step. The stages of diagnosis include: 1) prevalence assessment based on epidemiology, including age or age at diabetes diagnosis, gender, and ethnicity; 2) probability based

on clinical features; 3) diagnostic tests interpreted in light of the first two stages. Diagnosis in precision medicine is a probability-based decision, typically made at a specific point in the natural course of the disease and is neither an absolute truth nor a permanent state [33].

Other necessary measures to avoid diagnostic errors include [7, 35, 36]:

- increasing physicians' awareness of different types of diabetes and their specific manifestations;

- utilizing modern diagnostic methods involves implementing new genetic tests and improved laboratory techniques;

- developing clear protocols, including establishing standards for diagnosing and treating different types of diabetes;

- adopting a multimodal approach, which involves using a combination of clinical, laboratory, and genetic data for precise determination of diabetes type.

Leveraging information technologies. Recently, there has been extensive discussion about the potential use of information technologies (IT) in diabetology, particularly to avoid diagnostic errors in diabetes typing.

Scientists highlight the main directions for using IT to help prevent diagnostic errors [37].

Facilitating information gathering. Information systems provide access to previous medical records and patient data, helping gather crucial clinical information. For example, systems can automatically remind physicians to inquire about a family history of diabetes and lifestyle factors (e.g., smoking and physical activity). Triggers can also be used to detect patients with suspected diagnostic errors, such as the wrong type of diabetes.

Optimizing organization and data display. IT systems reduce the cognitive load on physicians by highlighting important information to avoid oversight. This includes crucial clinical indicators and other diagnostic results that may indicate the type of diabetes.

Creating a broad diagnostic spectrum. Technologies offer key questions or tests for consideration using differential diagnosis generators. This helps physicians avoid hasty conclusions and consider all possible types of diabetes.

Assessing diagnostic probabilities. IT systems combine clinical data with diagnostic test results to calculate the probability of a specific type of diabetes. This facilitates the use of clinical prediction rules to improve diagnostic probability assessment, taking into account risk factors and symptoms.

Developing a diagnostic plan. Technologies streamline the process of planning the next steps by providing standard sets of tests and guidance. For instance, the system can flag patients with an unclear disease course and automatically suggest relevant additional tests to refine the diagnosis.

Providing access to reference materials. IT systems grant physicians access to information, journals, images, and clinical guidelines that can help diagnose and treat various types of diabetes.

Continued patient monitoring. Systems support a systematic approach to continued patient monitoring. Reminder tools can alert healthcare providers about the need for further screenings or check-ups for diabetic patients, helping prevent complications.

Support for screening programs. IT systems enhance compliance with screening programs through automatic reminders and reports. This helps identify patients at high risk of diabetes and those who have fallen out of the medical system’s radar.

Providing tools for collaborative diagnosis. IT technologies facilitate access to expert opinions and make it easier to involve colleagues in discussing complex cases through telemedicine or electronic consultations, which is particularly important in diagnosing rare types of diabetes.

Feedback support for physicians. Technologies establish a clear chain of events with more precise documentation of the assistance process. Identified errors can be relayed back and used as a learning experience for all medical practice participants.

Detection of diagnostic errors. Double-checks using electronic algorithms can identify missed diagnostic opportunities and discrepancies, especially in diagnosing types of diabetes, allowing timely detection and correction of errors.

Facilitating practice improvement research. IT systems generate epidemiological data and comparisons between healthcare providers, clinics, or regions to investigate differences in patient outcomes and negative events associated with possible diagnostic errors.

Utilizing artificial intelligence. Evidence is emerging of the effectiveness of using artificial intelligence to prevent diagnostic errors in medicine, significantly expanding diagnostic capabilities in diabetology [38, 39].

It’s essential to consider that the use of artificial intelligence in medicine requires careful attention to ethical, confidential, and security issues. It cannot replace the human knowledge, empathy, and clinical experience of a physician, but it can serve as a powerful tool to support decision-making and improve the quality of diagnosis in medical practice. It’s also worth noting that the current version of ChatGPT can be helpful for medical personnel; however, researchers are advised to fact-check all provided statements, keeping in mind their limitations [40].

Results

Our research aimed to optimize the diagnosis of different types of diabetes and prevent diagnostic errors. To achieve this, we decided to develop a chatbot based on a multilevel algorithm for the differential diagnosis of various types of DM.

In the initial stage we conducted a thorough investigation based on literature data and our own clinical observations. We examined the most typical variants and reasons for discrepancies in diagnoses when identifying types of diabetes. Following the modern recommendations of leading diabetic societies and expert groups, we compiled a detailed list of complaints, medical history data, and results of objective, laboratory, and instrumental studies characteristic of different types of DM [8, 41–43].

In our search for a suitable program, we chose a chatbot. A chatbot is a computer program developed based on neural networks and machine learning technologies, allowing communication in audio or text format. It’s an artificial intelligence program that simulates an interactive conversation with a human using predefined key phrases from the user. Chatbots can conduct preliminary interviews and provide recommendations for further actions based on this. They can automatically collect and analyze patient data, creating a detailed patient profile to assist doctors in making an accurate diagnosis. Using machine learning algorithms, chatbots can analyze symptoms and clinical data, for example, to preliminarily determine the probable diabetes type.

For broader and more convenient use we chose to develop a Telegram bot. By employing formalization and systematization methods with the multichannel automation platform SendPulse [44], we created a Telegram bot DiaType.

DiaType creation technologies. DiaType bot was developed using SendPulse auto-replies and behavioral pipelines. It utilizes a multilevel differential diagnosis algorithm, implemented with specialized rating and classification tables.

The main stages of creating DiaType are illustrated in Fig. 1.

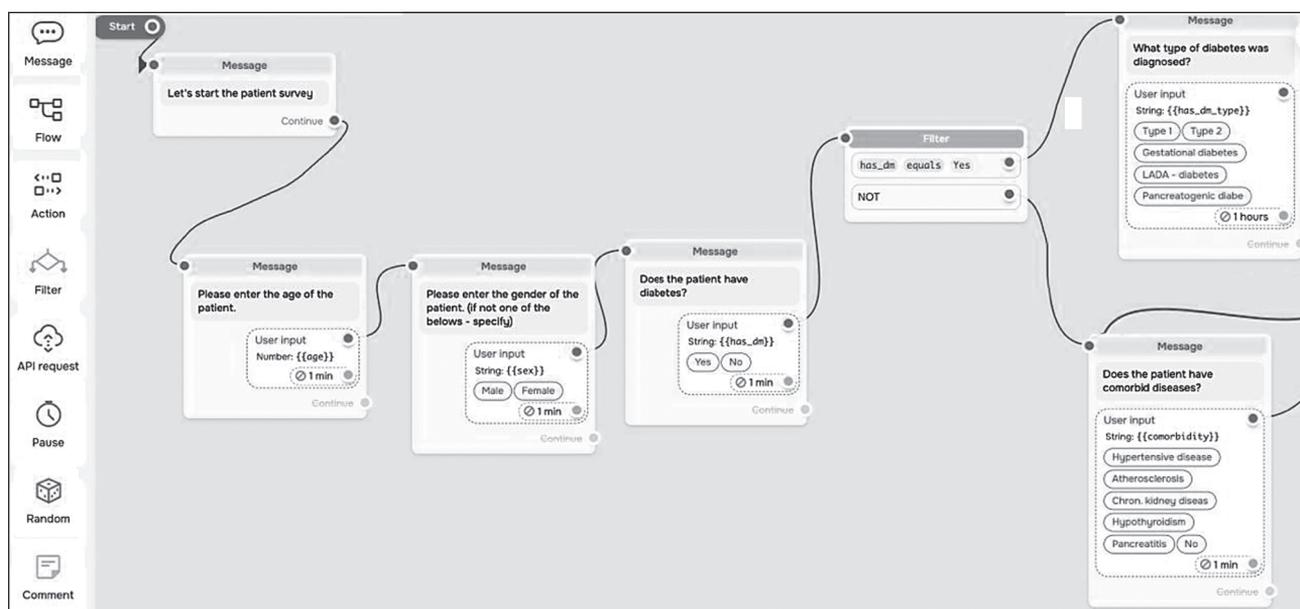


Figure 1. The process of creating a Telegram bot DiaType

In the first stage, an interactive mode collects complaints, medical history, and available examination results. A chatbot adapts questions to each specific patient. Based on the received answers, DiaType formulates a preliminary version regarding the type of DM and recommends further examination if necessary. After recording the results of these examinations, DiaType determines the most likely diagnosis.

Fig. 2 illustrates the work of a Telegram bot DiaType when diagnosing diabetes type at the initial stage (A) and in a patient with suspected LADA (B), who was diagnosed with T1DM, along with a list of recommended laboratory tests to confirm the diagnosis.

The preliminary testing of DiaType has demonstrated its high accuracy and effectiveness in diagnosing diabetes types. It has been found that it facilitates better collection and analysis of medical data, provides advice for further actions, and supports healthcare professionals in decision-making. Its advantages include accessibility (a bot is available anytime and anywhere, simplifying diagnosis), interactivity (users can interact with a bot in a convenient format), accuracy (the use of a multilevel algorithm increases diagnostic accuracy), and support for medical professionals (a bot can be particularly useful for primary care physicians, providing them with tools for better diabetes type recognition).

We believe a Telegram bot DiaType could become an important tool in improving the quality of medical care for patients with diabetes.

Conclusions

Thus, the leading causes of diagnostic errors in diabetology include limited access to quality medical care, insufficient training and number of qualified personnel, poor teamwork and medical information exchange, inadequate availability of diagnostic tests, poor coordination of care and monitoring, lack of medical informatics resources, human factors, and cognitive biases. Typical diagnostic errors include incorrect determination of the type of DM (especially T1DM, T2DM, LADA, MODY, diabetes 3c), which is due to the increasing heterogeneity of the disease, blurring of boundaries between its types, atypical course, decreased diagnostic value of classical criteria, comorbid conditions, and low availability of diagnostic tests. A Telegram bot DiaType, created based on a universal multilevel diagnostic algorithm, increases the accuracy and effectiveness of diagnosis, simplifies the process for primary care professionals, helping to prevent diagnostic errors and improve treatment outcomes.

References

1. World Health Organization. *Diagnostic Errors: Technical Series on Safer Primary Care*. Geneva: World Health Organization; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Zwaan L, Smith KM, Giardina TD, et al. Patient generated research priorities to improve diagnostic safety: A systematic prioritization exercise. *Patient Educ Couns*. 2023 May;110:107650. doi: 10.1016/j.pec.2023.107650.
3. Singh H, Schiff GD, Graber ML, et al. The global burden of diagnostic errors in primary care. *BMJ Qual Saf*. 2017;26:484-494. doi: 10.1136/bmjqs-2016-005401.

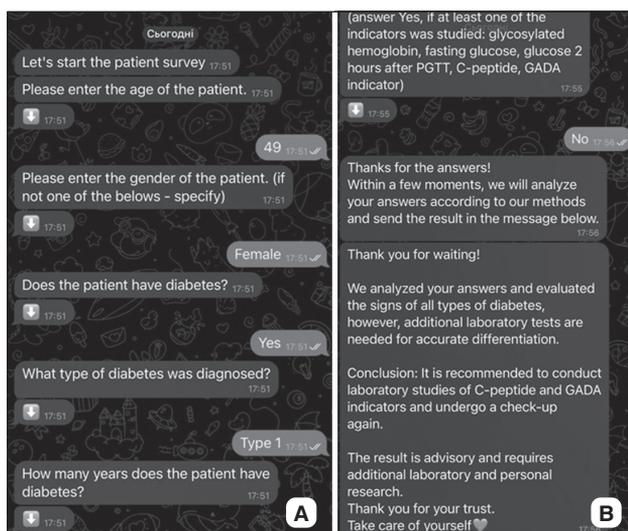


Figure 2. Work of a Telegram bot DiaType in progress: A — an illustration of the chatbot initial operation; B — an example of DiaType functionality in case of a patient with suspected LADA

4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington, DC: The National Academies Press; 2015. doi: 10.17226/21794.

5. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia*. 2020 Oct;63(10):2040-2048. doi: 10.1007/s00125-020-05211-7.

6. Cefalu WT, Andersen DK, Arreaza-Rubin G, et al. Symposium planning committee, moderators, and speakers. *Heterogeneity of Diabetes: β -Cells, Phenotypes, and Precision Medicine: Proceedings of an International Symposium of the Canadian Institutes of Health Research's Institute of Nutrition, Metabolism and Diabetes and the U.S. National Institutes of Health's National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(1):3-22. doi: 10.2337/dci21-0051.

7. Cheheltani R, King N, Lee S, et al. Predicting misdiagnosed adult-onset type 1 diabetes using machine learning. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Sep;191:110029. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110029.

8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024*. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1). doi: 10.2337/dc24-S002.

9. Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. *Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis*. *Br J Gen Pract*. 2016 May;66(646). doi: 10.3399/bjgp16X684961.

10. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ, et al. Trends in Hospital Admission for Diabetic Ketoacidosis in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes in England, 1998–2013: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):1870-1877. doi: 10.2337/dc17-1583.

11. Giardina TD, Hunte H, Hill MA, et al. Defining Diagnostic Error: A Scoping Review to Assess the Impact of the National Academies' Report *Improving Diagnosis in Health Care*. *J Patient Saf*. 2022 Dec 1;18(8):770-778. doi: 10.1097/PTS.0000000000000999.

12. Singh H, Meyer AN, Thomas EJ. The frequency of diagnostic errors in outpatient care: estimations from three large observational studies involving US adult populations. *BMJ Qual Saf*. 2014 Sep;23(9):727-31. doi: 10.1136/bmjqs-2013-002627.

13. Ko CJ, Gehlhausen JR, Cohen JM, et al. Cognitive Bias in the Patient Encounter: Part II. Debiasing using an adaptive toolbox. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Apr 6. doi: 10.1016/j.jaad.2024.02.061.
14. Marang-van de Mheen PJ, Thomas EJ, Graber ML. How safe is the diagnostic process in healthcare? *BMJ Qual Saf*. 2024 Jan 19;33(2):82-85. doi: 10.1136/bmjqs-2023-016496.
15. Blanchard MD, Herzog SM, Kämmer JE, et al. Collective Intelligence Increases Diagnostic Accuracy in a General Practice Setting. *Med Decis Making*. 2024 May;44(4):451-462. doi: 10.1177/0272989X241241001.
16. Hoofman J, Dijkstra AC, Suurmeijer I, van der Bij A, Paap E, Zwaan L. Common contributing factors of diagnostic error: A retrospective analysis of 109 serious adverse event reports from Dutch hospitals. *BMJ Qual Saf*. 2023 Aug 9. doi: 10.1136/bmjqs-2022-015876.
17. Tobias DK, Merino J, Ahmad A, et al. Second international consensus report on gaps and opportunities for the clinical translation of precision diabetes medicine. *Nat Med*. 2023 Oct;29(10):2438-2457. doi: 10.1038/s41591-023-02502-5.
18. Graber ML. Progress understanding diagnosis and diagnostic errors: thoughts at year 10. *Diagnosis (Berlin)*. 2020 Aug 27;7(3):151-159. doi: 10.1515/dx-2020-0055.
19. Parodis I, Andersson L, Durning SJ, et al. Clinical Reasoning Needs to Be Explicitly Addressed in Health Professions Curricula: Recommendations from a European Consortium. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 25;18(21):11202. doi: 10.3390/ijerph182111202.
20. Frey J, Braun LT, Handgriff L, et al. Insights into diagnostic errors in endocrinology: a prospective, case-based, international study. *BMC Med Educ*. 2023 Dec 8;23(1):934. doi: 10.1186/s12909-023-04927-5.
21. Harada Y, Otaka Y, Katsukura S, et al. Prevalence of atypical presentations among outpatients and associations with diagnostic error. *Diagnosis (Berlin)*. 2023 Dec 8;11(1):40-48. doi: 10.1515/dx-2023-0060.
22. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):122-129. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30362-5.
23. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
24. Pashkovska N. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Modern Look at the Problem. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15:272-280. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.
25. Chandran L, Singh SA, Vellapandian C. Diagnostic Dilemmas and Current Treatment Approaches in Latent Onset Autoimmune Diabetes in Adults: A Concise Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(1):e240322202561. doi: 10.2174/1573399818666220324095918.
26. Wasserfall C, Nead K, Mathews C, et al. The threshold hypothesis: solving the equation of nurture vs nature in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011 Sep;54(9):2232-6. doi: 10.1007/s00125-011-2244-z.
27. Hamman RF, Bell RA, Dabelea D, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The SEARCH for Diabetes in Youth study: rationale, findings, and future directions. *Diabetes Care*. 2014 Dec;37(12):3336-44. doi: 10.2337/dc14-0574.
28. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):361-369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
29. Anjana RM, Baskar V, Nair ATN, et al. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: the INSPIRED study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Aug;8(1). doi: 10.1136/bmjdr-2020-001506.
30. Harada Y, Kawamura R, Yokose M, et al. Definitions and Measurements for Atypical Presentations at Risk for Diagnostic Errors in Internal Medicine: Protocol for a Scoping Review. *JMIR Res Protoc*. 2024 Mar 25;13. doi: 10.2196/56933.
31. RADIANT Study Group. The Rare and Atypical Diabetes Network (RADIANT) Study: Design and Early Results. *Diabetes Care*. 2023 Jun 1;46(6):1265-1270. doi: 10.2337/dc22-2440.
32. Stone SI, Balasubramanyam A, Posey JE. Atypical Diabetes: What Have We Learned and What Does the Future Hold? *Diabetes Care*. 2024 May 1;47(5):770-781. doi: 10.2337/dci23-0.
33. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1617-1635. doi: 10.2337/dci20-0022.
34. Xie F, Chan JC, Ma RC. Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *J Diabetes Investig*. 2018 Sep;9(5):998-1015. doi: 10.1111/jdi.12830.
35. Klonoff AN, Andy Lee WA, Xu NY, Nguyen KT, DuBord A, Kerr D. Six Digital Health Technologies That Will Transform Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2023 Jan;17(1):239-249. doi: 10.1177/19322968211043498.
36. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1). doi: 10.2337/dc24-S007.
37. El-Kareh R, Hasan O, Schiff GD. Use of health information technology to reduce diagnostic errors. *BMJ Qual Saf*. 2013;22(Suppl 2).
38. McMahon GT. The Risks and Challenges of Artificial Intelligence in Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 May 17;109(6). doi: 10.1210/clinem/dgae017.
39. Kenner B, Chari ST, Kelsen D, et al. Artificial Intelligence and Early Detection of Pancreatic Cancer: 2020 Summative Review. *Pancreas*. 2021 Mar 1;50(3):251-279. doi: 10.1097/MPA.0000000000001762.
40. Vaishya R, Misra A, Vaish A. ChatGPT: Is this version good for healthcare and research? *Diabetes Metab Syndr*. 2023 Apr;17(4):102744. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102744.
41. Tsukrovyy diabet, klinichna nastanova, zasnovana na doka-zakh. Registration number KH 2023-151. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated January 26, 2023, No. 151. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2023_nastanova-czd_dorosli.pdf.
42. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.
43. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2609-2652. doi: 10.1007/s00125-021-05568-3.
44. SendPulse (n.d.). Online platform. Available from: <https://sendpulse.com>.

Received 02.04.2024

Revised 05.06.2024

Accepted 11.06.2024 ■

Information about authors

Kateryna Gerush, Student, Medical Faculty 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kgerush@bsmu.edu.ua; phone: +380 (98) 311-55-15; <https://orcid.org/0009-0005-2705-2251>
Nataliia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com, pashkovska.natalija@bsmu.edu.ua; phone: +380 (50) 660-45-54; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Oleh Ukrainets, PhD Student, Department of Applied Mathematics and Information Technologies, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: o.ukrainets@chnu.edu.ua; phone: +380 (99) 433-80-08; <https://orcid.org/0009-0008-9793-0330>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Геруш К.І.¹, Пашковська Н.В.¹, Українець О.З.²

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

**Помилки в діагностиці типів цукрового діабету:
причини і шляхи запобігання
(огляд літератури та результати власних досліджень)**

Резюме. У статті наведено сучасні відомості щодо лікарських помилок у діагностиці цукрового діабету (ЦД), проаналізовано їхні чинники, окреслено шляхи запобігання. Причинами найбільш поширених діагностичних помилок у діабетології є обмежений доступ до якісної медичної допомоги, недостатня підготовка і кількість кваліфікованих кадрів, низька якість командної роботи, обміну медичною інформацією, недостатня доступність діагностичних тестів, незадовільна координація догляду й подальшого спостереження, недоступність ресурсів медичної інформатики, людські фактори та когнітивні упредження (зокрема, помилкова ідентифікація ЦД і його типу, неправильне створення контексту, переоцінка/недооцінка випадкової знахідки, передчасне завершення діагностичного процесу, брак знань і навичок у галузі діабетології). Найбільш типовим варіантом розходження діагнозів є помилкова ідентифікація ЦД 1-го (включно з латентним автоімунним діабетом у дорослих), 2-го та інших специфічних типів ЦД через зростання гетерогенності, стирання меж між типами, атипо-

вий перебіг захворювання, зменшення діагностичної цінності найбільш важливих критеріїв ЦД (вік, ознаки метаболічного синдрому, кетозу, залежність від інсулінотерапії), наявність коморбідних станів, низьку доступність діагностичних тестів для уточнення типу діабету. З метою оптимізації діагностики та запобігання діагностичним помилкам нами створений Telegram-бот DiaType на основі багаторівневого алгоритму диференціальної діагностики різних типів ЦД. Апробація бота виявила його високу ефективність в ідентифікації різновидів ЦД. Перевагами DiaType є доступність, інтерактивність, точність, підтримка медичних фахівців, що дозволяє підвищити ефективність діагностики, спростити діагностичний процес, особливо для лікарів первинної ланки, запобігти діагностичним помилкам і, як наслідок, покращити результати лікування пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет; типи; гетерогенність; діагностика; лікарські помилки; інформаційні технології; чат-бот

УДК 616.441:514-8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.4.2024.1411>Роговий Ю.Є.¹, Білоокий О.В.¹, Ушенко О.Г.², Білоокий В.В.¹¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна² Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

Принцип прямих і зворотних негативних зв'язків регуляції ендокринних функцій та можливості використання методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці вузлового зоба

Резюме. Актуальність. Порушення принципів прямих та негативних зворотних зв'язків регуляції ендокринних функцій призводить до виникнення вузлових форм зоба. При цьому структуру та кількісні зміни щитоподібної залози (ЩЗ) можна більш інформативно і точно оцінити методами поляризаційної біомедичної оптики. **Мета:** обґрунтувати можливість застосування методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці вузлового зоба на основі застосування інтегративного патолофізіологічного підходу щодо принципу прямих і негативних зворотних зв'язків регуляції ендокринних функцій. **Матеріали та методи.** Досліджувалися дві групи хворих: контрольна група 1 — здорові донори (51 пацієнт), дослідна група 2 — пацієнти з вузловим зобом (51 пацієнт), яким з діагностичною метою проводили тонкогolkову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ. В основу реалізації фундаментальної ідеї поляризаційної біомедичної оптики покладено два аналітичних підходи — статистичний і топографічний (фрактальний). Використані інструментальні лазерні методи: поляризаційний, інтерференційний, цифровий голографічний; комп'ютерні та аналітичні методи: статистичний і мультифрактальний. Кількісно визначали статистичні параметри мап азимута поляризації, азимута поляризації фазових та мультифрактальних спектрів цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб із розрахунком: середньої, дисперсії, асиметрії та ексцесу. Вірогідність відмінностей порівняно з контролем, прийнятим за 100 %, оцінювали за допомогою параметричного критерію Стьюдента ($p < 0,05$). **Результати.** Виявлено вірогідне зростання асиметрії та ексцесу азимута поляризації, вірогідне гальмування середньої азимута поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб, вірогідне збільшення асиметрії та ексцесу цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії хворих на вузловий зоб. Показано вірогідне зростання дисперсії та вірогідне зниження асиметрії й ексцесу мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб. **Висновки.** Виявлене вірогідне зростання біофізичних оптичних показників цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб зумовлене збільшенням колоїдних фолікулів та розростанням сполучної тканини навколо них. Виявлені вірогідне гальмування середньої азимута поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів і вірогідне зниження асиметрії та ексцесу мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії хворих на вузловий зоб зумовлені активацією тиреоцитів як аморфного компонента у результаті активізації дизрегуляторного патологічного процесу внаслідок порушень принципу прямих і негативних зворотних зв'язків регуляції ендокринних функцій.

Ключові слова: щитоподібна залоза; вузловий зоб; прямі та негативні зворотні зв'язки; поляризаційна оптика; інтегративний підхід

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Білоокий В'ячеслав Васильович, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: slava.bilookyi@bsmu.edu.uaFor correspondence: Vyacheslav Bilookyi, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: slava.bilookyi@bsmu.edu.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Відомо, що принцип прямих зв'язків лежить в основі діяльності ендокринних функціональних систем: гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової; гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної; гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної. Реалізується через здійснення таких послідовних етапів: сприйняття гіпоталамусом вищих нервових регуляторних сигналів і секреція відповідних рилізінг-гормонів; у відповідь на дію рилізінг-гормонів секреція аденогіпофізом відповідних тропних гормонів; у відповідь на дію тропних гормонів утворення і виділення периферичними залозами (корою надниркових залоз, щитоподібною залозою (ЩЗ), статевими залозами) ефекторних гормонів. Порушення прямих зв'язків у регуляції ендокринних функцій обумовлені розладами синтезу і секреції: рилізінг-гормонів, тропних гормонів, ефекторних гормонів [1, 2].

При цьому розрізняють зворотні негативні зв'язки в системах гіпоталамус — аденогіпофіз — периферичні залози й короткі парагіпофізарні зворотні зв'язки. Сутність негативних зворотних зв'язків у системах гіпоталамус — аденогіпофіз — периферичні залози полягає в тому, що утворювані гормони гальмують діяльність структур, які здійснюють попередні етапи регуляції. Посилення секреції ефекторного гормону через певні ланки призводить до зменшення його утворення і надходження в кров, і навпаки, зменшення концентрації гормону в крові викликає підвищення інтенсивності його утворення і секреції [3, 4].

В основу біофізичного модельного аналізу оптичних властивостей нативних гістологічних зрізів щитоподібною залозою покладено результати лазерних поляриметричних досліджень біологічних тканин, які виконані науковою групою дослідників з Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича під керівництвом професора Олександра Ушенка [5–7].

Морфологічну структуру тканини ЩЗ розглядають як двокомпонентну аморфно-анізотропну матрицю. Аморфний компонент (паренхіма, що сформована епітеліальною тканиною — тиреоцитами) є поляри-

заційно неактивним та не змінює стану поляризації лазерного опромінюючого пучка. Анізотропний компонент (оптично активні глобулінові білкові комплекси — фолікули, що заповнені колоїдом з тиреоглобулінових білків) формує координатно розподілені повороти площини поляризації або мапи азимута поляризації. Полікристалічний компонент сполучної тканини у паренхімі — фібрилярні протеїнові мережі сполучної тканини — має структурну оптичну анізотропію або двоприменезаломлення, що визначається концентрацією й просторово-кутовою організацією надмолекулярних білкових фібрилярних мереж і залежить від їхнього координатного розподілу в об'ємі зразка тканини ЩЗ.

Мета дослідження: обґрунтувати можливості застосування методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці вузлового зоба на основі застосування інтегративного патофізіологічного підходу щодо принципу прямих і негативних зворотних зв'язків регуляції ендокринних функцій.

Матеріали та методи

Досліджувалися дві групи хворих: контрольна група 1 — здорові донори (51 пацієнт), дослідна група 2 — пацієнти з вузловим зобом (51 пацієнт), яким з діагностичною метою проводили тонкогolkову аспіраційну пункційну біопсію.

В основу реалізації фундаментальної ідеї поляризаційної біомедичної оптики покладено два аналітичних підходи — статистичний і топографічний (фрактальний).

Статистичний підхід забезпечує можливість об'єктивного оцінювання розподілів випадкових значень величини азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень препаратів тканини ЩЗ без урахування їх координатної (топографічної) структурності. Порівняно зі статистичною структурою мап азимута поляризації мікроскопічних зображень зразків тканин здорових донорів слід очікувати для вузлового зоба зростання середнього та діапазону розкиду випадкових значень величини азимута поляризації [8, 9].

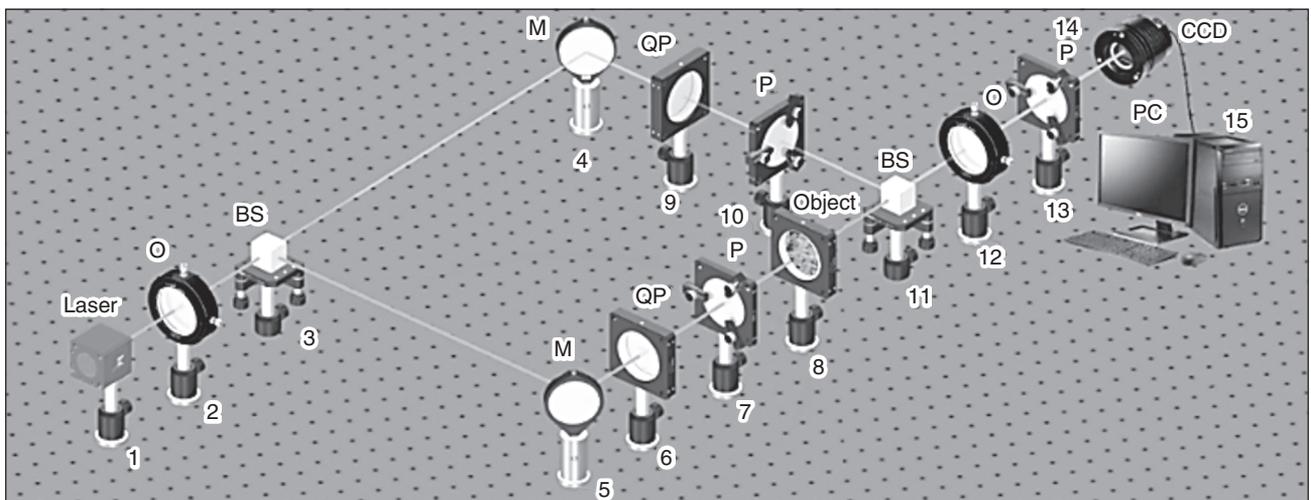


Рисунок 1. Оптична схема для поляризаційно-інтерференційного картографування параметрів вектора Стокса: 1 — He-Ne лазер; 2 — коліматор (O); 3, 11 — розгалужувачі променів (BS); 4, 5 — дзеркала (M); 6, 9 — чвертьхвильові пластини (QP); 7, 10, 13 — поляризатори (P); 8 — об'єкт дослідження; 12 — поляризаційний об'єктив (O); 14 — цифрова камера (CCD); 15 — персональний комп'ютер (PC) [5]

Мультифрактальний підхід забезпечує можливість об'єктивного оцінювання координатної (топографічної) структурності, розподілів випадкових значень величини азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень препаратів тканин ЩЗ. Порівняно із топографічною масштабно-самоподібною (фрактальною) структурою мап азимута поляризації мікроскопічних зображень зразків тканин здорових донорів слід очікувати для вузлового зоба незначне зростання кількості фрактальних розмірностей — діапазону значень фрактальних розмірностей відповідного мультифрактального спектра мап азимута поляризації.

Використані інструментальні лазерні методи: поляризаційний, інтерференційний, цифровий голографічний; комп'ютерні та аналітичні методи: статистичний та мультифрактальний [10–12].

Узагальненням схеми поляризаційної інтерферометрії є схема стокс-поляриметричного картографування на основі інтерферометра Маха-Цендера, яка показана на рис. 1 [5].

Мета поляризаційного методу полягає в експериментальному виявленні із класичного світлового цифрового мікроскопічного зображення $I(m, n)$ нативного гістологічного зрізу біопсії тканини ЩЗ координатних (m, n) розподілів (мап) азимута $\alpha(m, n)$ поляризації. Методологія поляризаційного методу полягає в опромінюванні зразків біологічних препаратів (нативні гістологічні зрізи біопсії ЩЗ) лазерним випромінюванням. Через різне поглинання в площині препаратів ЩЗ формується координатний (m, n) розподіл величини інтенсивності $I(m, n)$ пропущеного випромінювання або класичне світлове зображення. Таке зображення за допомогою мікроскопічного об'єктиву збільшується і проєктується у площину світлочутливих пікселів цифрової CCD-камери, яка його реєструє у вигляді сукупності координатного цифрового розподілу значень інтенсивності [13, 14].

З метою вилучення з одержаного цифрового мікроскопічного зображення поляризаційних мап азимута $\alpha(m, n)$ поляризації перед CCD-камерою розміщують лінійний поляризатор-аналізатор. Обертають вісь пропускання поляризатора-аналізатора на кут θ у межах від 0 до π . Комп'ютерно реєструють у межах кожного окремого пікселя цифрової CCD-камери нульові значення інтенсивності і відповідні ним кути повороту осі пропускання поляризатора-аналізатора. Одержаний координатний розподіл $I(\theta, m, n) = 0$ надходить в інтерфейс комп'ютера та алгоритмічно обробляється, і визначається мапа азимутів поляризації $\alpha(m, n)$.

Мета інтерференційного методу полягає в експериментальному одержанні координатного фазового розподілу $\delta(m, n)$ із класичного світлового цифрового мікроскопічного зображення $I(m, n)$ нативного гістологічного зрізу біопсії тканини ЩЗ. Методологія інтерференційного методу полягає у використанні платформи оптичного лазерного інтерферометра. Тут за допомогою 50% світлоподільника розділяють лазерний промінь на два пучки — опромінюючий і опорний. Обертальним дзеркалом спрямовують опромінюючий пучок на досліджуваний препарат ЩЗ. Зображення препарату мі-

крооб'єктивом проєктується в площину світлочутливих пікселів цифрової камери. Другим обертаючим дзеркалом спрямовують опорну когерентну хвилю в площину мікроскопічного зображення досліджуваного препарату. У результаті формується інтерференційна картина мікроскопічного зображення, яка реєструється сукупністю пікселів цифрової CCD-камери. Одержаний цифровий інтерференційний розподіл алгоритмічно обробляється, і на цій основі відтворюється координатний розподіл фазових зсувів $\delta(m, n)$ лазерних коливань у точках мікроскопічного зображення препарату ЩЗ [15, 16].

Для об'єктивного оцінювання координатних розподілів випадкових значень величини азимута поляризації застосовується синтез масштабно-селективного вейвлет- і масштабно-самоподібного фрактального аналізу. Вейвлет-аналіз являє собою аналог «математичного мікроскопа» і дозволяє оцінювати координатні розподіли різномасштабних доменів поляризаційних мап. Ця мета досягається шляхом комп'ютерного сканування певною спеціалізованою вейвлет-функцією зі змінним масштабом по рядках координатних розподілів азимута $\alpha(m, n)$; $\alpha(\theta_s, m, n)$ поляризації цифрового мікроскопічного зображення. У результаті визначаються розподіли вейвлет-коефіцієнтів, амплітуда яких характеризує ступінь кореляції півширини вейвлет-функції і розмірів поляризаційного домена [17, 18].

Кількісно визначали статистичні параметри мап азимута поляризації, азимута поляризації фазових та мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб із розрахунком: середньої, дисперсії, асиметрії та ексцесу. Вірогідність відмінностей порівняно з контролем, прийнятим за 100 %, оцінювали за допомогою параметричного критерію Стьюдента ($p < 0,05$).

Результати

Узагальнююча схема принципу прямих (+) і зворотних (–) зв'язків регуляції ендокринних функцій наведена на рис. 2. Використовуючи цю схему та інтегративний принцип патофізіології, ми провели аналіз патогенезу вузлового зоба за дефіциту йоду в їжі та питній воді. Активною формою гормону ЩЗ є трийодтиронін (T_3), який має безпосередній вплив на клітини-мішені. Водночас 80 % продукції тиреоцитів — це неактивна форма гормону — тироксин (T_4). Така особливість пов'язана з тим, що клітини-мішені містять фермент дейодиназу, який шляхом відщеплення йоду трансформує неактивний T_4 у T_3 .

За дефіциту йоду рівень T_4 і T_3 буде знижений, оскільки пероксидаза тиреоцитів не буде окиснювати йод, і останній не надійде у фолікули колоїду для синтезу гормонів. Відповідно, бічні горбові ядра і дугоподібне ядро гіпоталамуса будуть активовані та у великій кількості розпочнуть продукувати тиреоліберин. Останній за допомогою гіпоталамо-гіпофізарно-ворітного кровообігу надійде в передню частку гіпофіза до його базофільних клітин і шляхом їх гіперстимуляції призведе до гіперпродукції тиреотропного гормону. Через гіперактивацію ЩЗ відбувається розвиток дизрегуляційного патологічного

процесу [19, 20], розростання сполучної тканини в інтерстиції з формуванням вузлового зоба [21, 22]. При цьому збільшується об'єм анізотропного компонента (оптично активні глобулінові білкові комплекси — фолікули, що заповнені колоїдом з тиреоглобулінових білків) та полікристалічного компонента сполучної тканини у паренхімі — фібрилярні протеїнові тяжі сполучної тканини навколо гіпертрофованих колоїдних фолікулів [7, 23].

На рис. 3А наведена поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини азимута поляризації цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з контрольної групи 1 (здорові донори). На рис. 3Б продемонстрована поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини азимута поляризації цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з дослідної групи 2 (пацієнти з вузловим зобом). На рис. 4А наведена фазова поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини азимута поляризації цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з контрольної групи 1 (здорові донори). На рис. 4Б продемонстрована фазова поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини азимута поляризації цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з дослідної групи 2 (пацієнти з вузловим зобом).

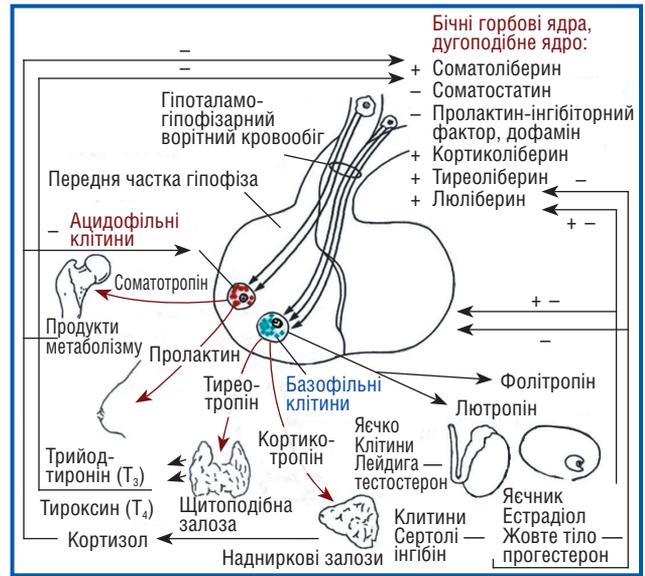


Рисунок 2. Принципи прямих (+) і зворотних (-) зв'язків регуляції ендокринних функцій

На рис. 5А наведено скелетон амплітуд вейвлет-коєфіцієнтів (фрагмент 1) і мультифрактальний спектр розподілу величини азимута поляризації цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з контрольної групи 1 (здорові донори). На рис. 5Б продемонстрований скелетон амплітуд

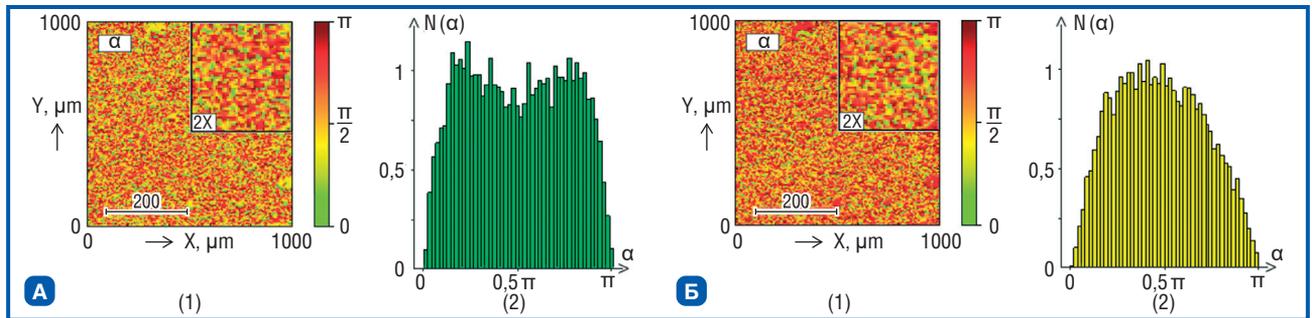


Рисунок 3. Поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини азимута поляризації α (кут від 0 до π між площиною коливань вектора електричної напруженості та площиною відліку падіння лазерного випромінювання на об'єкт дослідження) цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ: А) пацієнт контрольної групи 1, здоровий донор; Б) пацієнт дослідної групи 2 з вузловим зобом

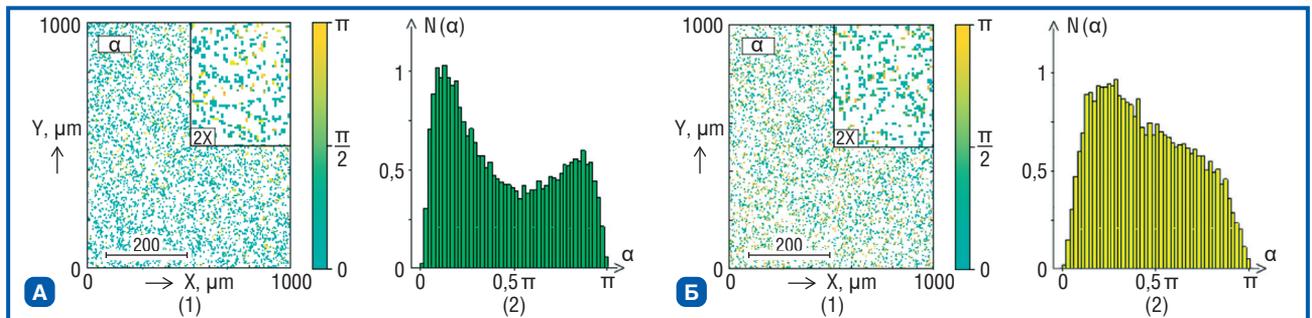


Рисунок 4. Фазова поляризаційна мапа (фрагмент 1) і гістограма (фрагмент 2) розподілу величини азимута поляризації α (кут від 0 до π між площиною коливань вектора електричної напруженості та площиною відліку падіння лазерного випромінювання на об'єкт дослідження) цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ: А) пацієнт контрольної групи 1, здоровий донор; Б) пацієнт дослідної групи 2 з вузловим зобом

літуд вейвлет-коефіцієнтів (фрагмент 1) і мультифрактальний спектр розподілу величини азимута поляризації цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ пацієнта з дослідної групи 2 (пацієнти з вузловим зобом).

На рис. 6 наведені статистичні параметри мап азимута поляризації (2–5), азимута поляризації фазових (6–9) та мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації (10–13) цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб порівняно з контролем — здоровими донорами (100 %).

Виявлено вірогідне зростання асиметрії та ексцесу азимута поляризації, вірогідне гальмування середньої азимута поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб, вірогідне збільшення асиметрії та ексцесу цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ таких хворих. Показано вірогідне зростання дисперсії та зниження асиметрії й ексцесу мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб.

Обговорення

Оптична модель морфологічної структури тканини ЩЗ являє собою двокомпонентну аморфно-анізотропну матрицю. Аморфний компонент (паренхіма, що сформована епітеліальною тканиною — тиреоцитами) є поляризаційно неактивним та не змінює стану поляризації лазерного опромінюючого пучка. Анізотропний компонент (оптично активні глобулінові білкові комплекси — фолікули, що заповнені колоїдом з тиреоглобулінових білків) формує координатно розподілені ($m \times n$ — сукупність пікселів цифрової камери) повороти площини поляризації α або мапи азимута поляризації $\alpha(m, n)$.

Статистична структура мап азимута поляризації $\alpha(m, n)$ визначається концентрацією оптично активних тиреоглобулінових білкових хіральних молекул колоїду фолікулів і не залежить від їхнього координатного розподілу в об'ємі паренхіми зразка тканини ЩЗ. Полікристалічний компонент (прошарки сітки сполучної тканини у паренхімі — надмолекулярні фібрилярні протеїнові мережі сполучної тканини) має структурну оптичну анізотропію або двоприменезаломлення. Топографічна структура полікристалічної мережі про-

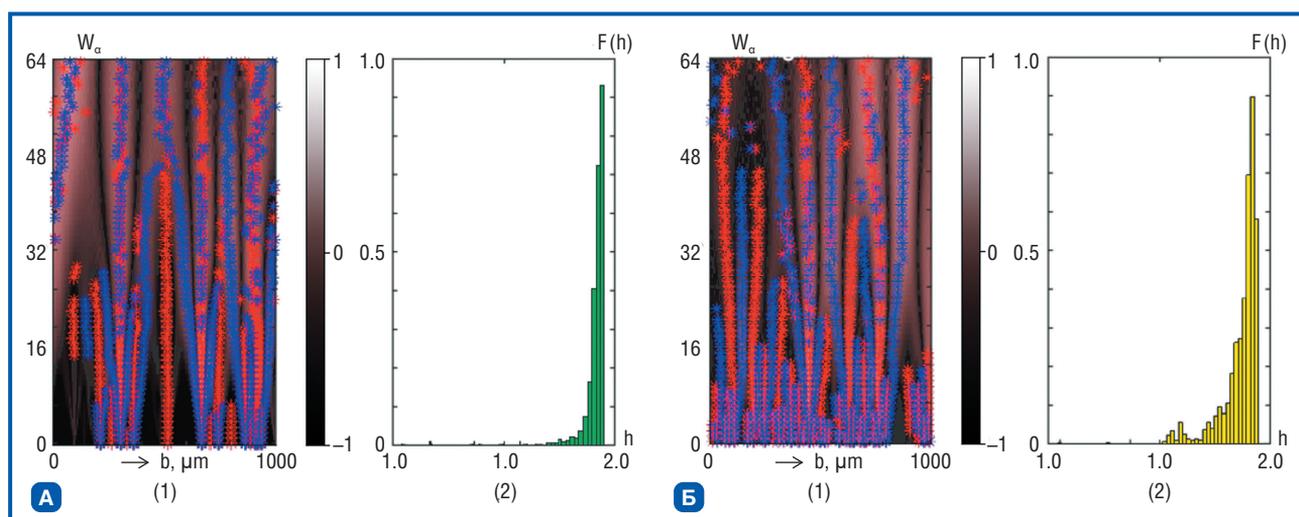


Рисунок 5. Скелетон амплітуд вейвлет-коефіцієнтів (фрагмент 1) і мультифрактальний спектр розподілу величини азимута поляризації цифрового мікроскопічного зображення нативного гістологічного зрізу біопсії ЩЗ: А) пацієнт контрольної групи 1, здоровий донор; Б) пацієнт дослідної групи 2 з вузловим зобом

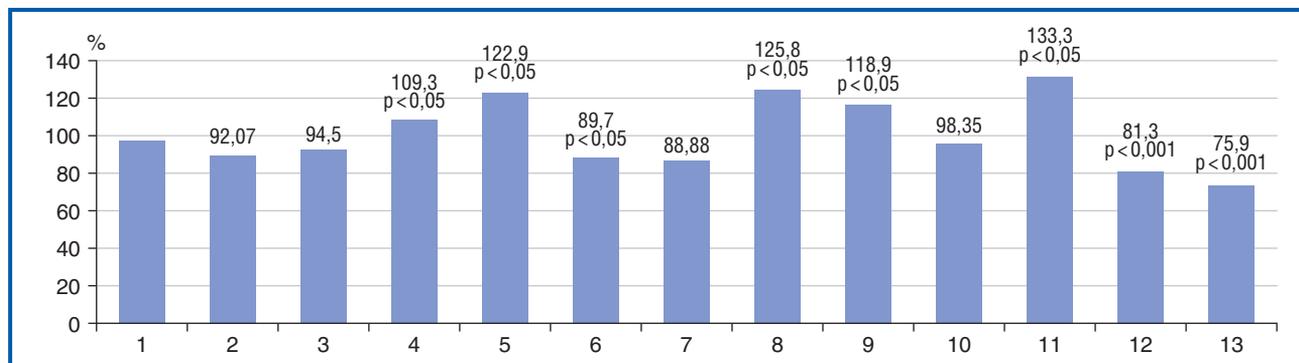


Рисунок 6. Статистичні параметри мап азимута поляризації (2–5), азимута поляризації фазових (6–9) та мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації (10–13) цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб: 1 — контроль, здорові донори (100 %); 2, 6, 10 — середнє; 3, 7, 11 — дисперсія; 4, 8, 12 — асиметрія; 5, 9, 13 — ексцес; p — вірогідність відмінностей порівняно з контролем (параметричний критерій Стьюдента)

шарку тканини здорової ЩЗ як об'єкта необмеженого росту [24, 25] є масштабно-самоподібною і близькою до фрактальної. Координатні розподіли випадкових значень величини азимута поляризації є фрактальними. Патологічні зміни ЩЗ призводять до трансформації фрактальної структури паренхіми шляхом збільшення фолікулів та формування полікристалічного структурного двопротенезаломлення внаслідок розростання сполучної тканини з розвитком вузлового зоба.

Для об'єктивного оцінювання складної топографічної, координатно-неоднорідної структури поляризаційних мап цифрових мікроскопічних зображень біологічних препаратів ЩЗ методології статистичного аналізу недостатньо внаслідок його координатної «нечутливості». Доповненням статистичного аналізу в сенсі оцінювання координатних розподілів випадкових значень величини азимута поляризації є синтез масштабно-селективного вейвлет- і масштабно-самоподібного фрактального аналізу. Вейвлет-аналіз дозволяє оцінювати координатні розподіли різномасштабних доменів поляризаційних мап. Ця мета досягається шляхом комп'ютерного сканування певною спеціалізованою вейвлет-функцією зі змінним масштабом по рядках координатних розподілів азимута $\alpha(m, n)$; $\alpha(\vartheta_k, m, n)$ поляризації цифрового мікроскопічного зображення. У результаті визначаються розподіли вейвлет-коefficientів, амплітуда яких характеризує ступінь кореляції півширини вейвлет-функції і розмірів поляризаційного домена.

Висновки

Виявлені вірогідне зростання асиметрії та ексцесу азимута поляризації, вірогідне збільшення асиметрії та ексцесу цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб та вірогідне зростання дисперсії мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ таких хворих зумовлені збільшенням колоїдних фолікулів та розростанням сполучної тканини навколо них.

Виявлені вірогідне гальмування середньої азимута поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ хворих на вузловий зоб та вірогідне зниження асиметрії й ексцесу мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії ЩЗ зумовлені активацією тиреоцитів як аморфного компонента у хворих на вузловий зоб внаслідок активізації дизрегуляторного патологічного процесу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Роговий Ю.Є., Ушенко О.Г. — концептуалізація, дизайн дослідження, аналіз інформації, підготовка рукопису до публікації; Білоокий О.В. — збір та аналіз інформації, обстеження хворих, пошук та обробка спеціальної літератури за темою, написання тексту статті; Білоокий В.В. — збір та аналіз інформації, обстеження пацієнтів, написання тексту статті.

Список літератури

1. van den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SWJ, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):647-658. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30026-3. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30017799; PMCID: PMC6089223.
2. Asa SL, Erickson LA, Rindi G. The Spectrum of Endocrine Pathology. *Endocr Pathol.* 2023 Dec;34(4):368-381. doi: 10.1007/s12022-023-09758-0. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36933149; PMCID: PMC10024030.
3. Brix K, Szumska J, Weber J, Qatato M, Venugopalan V, Al-Hashimi A, et al. Auto-Regulation of the Thyroid Gland Beyond Classical Pathways. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(6-07):437-45. doi: 10.1055/a-1080-2969.
4. Grieco G, Wang T, Delcorte O, Spourquet C, Janssens V, Strickaert A, et al. Class III PI3K Vps34 Controls Thyroid Hormone Production by Regulating Thyroglobulin Iodination, Lysosomal Proteolysis, and Tissue Homeostasis. *Thyroid.* 2020;30(1):133-46. doi: 10.1089/thy.2019.0182.
5. Ushenko A, Dubolazov A, Zheng J, Litvinenko A, Gorsky M, Ushenko Y, et al. 3D polarization-interference holographic histology for wavelet-based differentiation of the polycrystalline component of biological tissues with different necrotic states. *Forensic applications. Journal of Biomedical Optics.* 2024;29(5):052920. DOI: 10.1117/1.JBO.29.5.052920 <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85188045731&doi=10.1117%2f1.JBO.29.5.052920&partnerID=40&md5=f19ed773699393b917cf696c46f8547c>.
6. Ushenko A, Sdobnov A, Dubolazov A, et al. Stokes-correlometry analysis of biological tissues with polycrystalline structure. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics.* 2018;25(1):1-12. Art no. 7101612, doi: 10.1109/JSTQE.2018.2865443.
7. Ushenko VA, Sdobnov AY, Mishalov WD, et al. Biomedical applications of Jones-matrix tomography to polycrystalline films of biological fluids. *Journal of Innovative Optical Health Sciences.* 2019;12(6):1950017. <https://doi.org/10.1142/S1793545819500172>.
8. Rohovyi Y, Savka V, Bilookyi V, Sheremet M, Bocharov A, Pryimak K, Bilookyi O. Integrative pathophysiological and correlation-optical study of the kidneys for the formation of tubulo-interstitial syndrome: part 1 — polarization and birefringence structure. *Proc. SPIE 12938, Sixteenth International Conference on Correlation Optics, 12938II (5 January 2024)*; <https://doi.org/10.1117/12.3014077>.
9. Nedelchev L, Mateev G, Nikolova L, Nazarova D, Ivanov B, Strijkova V, et al. In-line and off-axis polarization-selective holographic lenses recorded in azopolymer thin films via polarization holography and polarization multiplexing. *Appl Opt.* 2023 Apr 1;62(10):D1-D7. doi: 10.1364/AO.478434. PMID: 37132763.
10. Dudaie M, Shinar S, Shaked NT. Polarization-independent differential interference contrast and off-axis holography combined module. *Appl Opt.* 2021 Dec 10;60(35):10825-10829. doi: 10.1364/AO.442065. PMID: 35200842.
11. Liu Y, Chen H, Sun Q, Jiang Z. Zero-order-term elimination by using two hologram subtraction based on reference wave polarization adjustment in off-axis digital holography. *Opt Lett.* 2022 May 1;47(9):2274-2277. doi: 10.1364/OL.456913. PMID: 35486778.
12. Verrier N, Taddese AM, Abbessi R, Debailleul M, Haeblerlé O. 3D differential interference contrast microscopy using polarisation-sensitive tomographic diffraction microscopy. *J Microsc.* 2023 Feb;289(2):128-133. doi: 10.1111/jmi.13160. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36408663; PMCID: PMC10107843.
13. Gou J, Shen TH, Bao P, Ramos Angulo JL, Evans SD. A stokes polarimetric light microscopy view of liquid crystal droplets. *Sci Rep.* 2021 Aug 11;11(1):16329. doi: 10.1038/s41598-021-95674-4. PMID: 34381082; PMCID: PMC8358033.
14. Xu M, Wang C, Wang K, Shi H, Li Y, Jiang H. Polarization Super-Resolution Imaging Method Based on Deep Compressed Sensing. *Sensors (Basel).* 2022 Dec 10;22(24):9676. doi: 10.3390/s22249676. PMID: 36560044; PMCID: PMC9783235.

15. Krouwer JS. Traditional Interference Experiments vs. Method Comparison Interference Experiments. *J Diabetes Sci Technol*. 2023 Mar;17(2):517-520. doi: 10.1177/19322968211059548. Epub 2021 Dec 1. PMID: 34852675; PMCID: PMC10012365.
16. Li Y, Jiang S, Chen X, Liu Z, Wang W, Song Y, Bayanheshig. Accurate measurement and adjustment method for interference fringe direction in a scanning beam interference lithography system. *Opt Express*. 2023 Aug 14;31(17):28145-28160. doi: 10.1364/OE.485488. PMID: 37710876.
17. Hatamimajoumerd E, Talebpour A. A Temporal Neural Trace of Wavelet Coefficients in Human Object Vision: An MEG Study. *Front Neural Circuits*. 2019 Apr 2;13:20. doi: 10.3389/fncir.2019.00020. PMID: 31001091; PMCID: PMC6454027.
18. Roy S, Maji P. Multispectral co-occurrence of wavelet coefficients for malignancy assessment of brain tumors. *PLoS One*. 2021 Jun 17;16(6):e0250964. doi: 10.1371/journal.pone.0250964. PMID: 34138852; PMCID: PMC8211259.
19. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *Med Princ Pract*. 2020;29(1):1-5. doi: 10.1159/000503575. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31542786; PMCID: PMC7024874.
20. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest*. 2016 Apr;39(4):357-73. doi: 10.1007/s40618-015-0391-7. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26392367.
21. Mallya M, Ogilvy-Stuart AL. Thyrotropic hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jan;32(1):17-25. doi: 10.1016/j.beem.2017.10.006. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29549956.
22. Delitala AP, Capobianco G, Cherchi PL, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Feb;299(2):327-338. doi: 10.1007/s00404-018-5018-8. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30569344.
23. Kasmaee K, Dehshiri M, Khorsandi A. Polarization-sensitive optical coherence tomography for birefringence measurement of calcite nonlinear uniaxial crystal. *Appl Opt*. 2024 Apr 10;63(11):2843-2853. doi: 10.1364/AO.518550. PMID: 38856380.

Отримано/Received 04.04.2024

Рецензовано/Revised 10.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 17.06.2024 ■

Information about authors

Yurii Rohovyi, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rohovyi.yurii@bsmu.edu.ua, pathophysiology@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7119-9190>

Olexander Bilookyi, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilookyis@gmail.com, bilookyi.olexandr@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

Olexander Ushenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Optics, Publishing and Printing, Institute of Physical, Technical and Computer Sciences, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: office@chnu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0002-5088-592X>

Vyacheslav Bilookyi, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: slava.bilookyi@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9921-7178>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Yu. Rohovyi, O. Ushenko — conceptualization, research design, information analysis, manuscript preparation for publication; O. Bilookyi — collection and analysis of information, examination of patients, search, and processing of specialized literature on the topic, writing the text of the article; V. Bilookyi — collection and analysis of information, examination of patients, writing the text of the article.

Yu. Ye. Rohovyi¹, O. V. Bilookyi¹, O. H. Ushenko², V. V. Bilookyi¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

The principle of direct and negative feedback regulation of endocrine functions and the possibility of using polarization biomedical optic methods in the diagnosis of nodular goiter

Abstract. Background. Violation of the principles of direct and negative feedback regulation of endocrine functions leads to nodular goiter. The structure and quantitative changes of thyroid gland can be assessed more informatively and accurately by polarization biomedical optics. The purpose was to substantiate the possibility of using polarization biomedical optic methods in the diagnosis of nodular thyroid goiter based on the application of an integrative pathophysiological approach of the principle of direct and negative feedback regulation of endocrine functions. **Materials and methods.** Two groups of patients were studied: control group 1 — healthy donors (n = 51), study group 2 — patients with nodular goiter (n = 51), who underwent a thyroid fine needle biopsy for diagnostic purposes. The fundamental idea of polarization biomedical optics is based on two analytical approaches: statistical and topographic (fractal). Instrumental laser methods were used such as polarization, interference, digital holographic, as well as computer and analytical methods: statistical and multifractal. The statistical parameters of polarization azimuth maps, polarization azimuth of phase and multifractal spectra of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy in patients with nodular goiter were determined quantitatively with calculation of the mean, dispersion, asymmetry and kurtosis. The significance of differences compared to the controls taken as 100 % was evaluated using the Student's parametric test (p < 0.05). **Results.** There was a significant increase in the asymmetry and kurtosis of

the polarization azimuth, a significant inhibition of the mean of polarization azimuth of phase digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy in patients with nodular goiter, a significant increase in the asymmetry and kurtosis of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy in patients with nodular goiter. A significant increase in dispersion and a probable decrease in the asymmetry and kurtosis of multifractal spectra of polarization azimuth maps of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy in patients with nodular goiter were shown. **Conclusions.** There was a significant increase in the biophysical optical parameters of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy in patients with nodular goiter due to an increase in colloidal follicles and the growth of connective tissue around them. A probable inhibition of the average azimuth of polarization of phase digital microscopic images of native histological sections and a significant decrease in the asymmetry and kurtosis of multifractal spectra of polarization azimuth maps of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy in patients with nodular goiter are caused by the activation of thyrocytes as an amorphous component as a result of activation of the dysregulatory pathological process due to violations of the principle of direct and negative feedback regulation of endocrine functions.

Keywords: thyroid gland; nodular goiter; direct and negative feedback; polarization optics; integrative approach

The association of maternal thyroid function with placental hemodynamics during pregnancy

Abstract. We examined 164 pregnant women who were divided into three groups. Group I included 76 pregnant women (46.4 %) with euthyroid goiter of I–II degree. Group II consisted of 63 pregnant women (38.4 %) with subclinical hypothyroidism and diffuse thyroid goiter of I–II degree. Group III was the controls and consisted of 25 (15.2 %) pregnant women without thyroid pathology. The placenta was studied with the characteristics of ultrasound placentography, placental maturation disorders, the area and localization were determined, and pathological changes in the placental tissue were detected. Changes in the systolic-diastolic ratio in the uterine arteries and umbilical cord arteries were assessed, the resistance index in the uterine arteries, the pulsatile index in the fetal aorta and middle cerebral artery were determined using the method of color Doppler mapping of blood flow in the mother-placenta-fetus system. Study of the echographic picture of structural changes in the placenta revealed a significant impairment of its maturation, especially in the group with euthyroidism. Ultrasound screening revealed that in every second pregnant woman with thyroid disease, the condition of the placenta did not correspond to the gestational age, there were swelling, cysts and placental infarctions, a high frequency of diffuse changes in placental tissue, and hyperechogenic inclusions in the amniotic fluid. An increase in the resistance index in the uterine arteries of pregnant women, especially those with subclinical hypothyroidism, is noteworthy. With increasing gestational age, the peripheral resistance of the placental microvasculature increases due to involutinal-dystrophic changes and circulatory disorders, which allows us to develop criteria for the prognosis and diagnosis of placental dysfunction, and to prevent perinatal disorders in pregnant women with thyroid disease.

Keywords: hypothyroidism; thyroid gland; pregnancy; placental dysfunction; dopplerometry; placentography

Introduction

In pregnant women with thyroid disease caused by iodine deficiency (diffuse and nodular goiter), the number and weight of nodules increase, and the size of goiter increases in each pregnant woman [1–3].

Thyroid stimulation in iodine-deficiency diseases is accompanied by changes in biochemical parameters, which is manifested by an increase in thyroid volume in pregnant women by 30 % [4, 5]. In 16 % of these women, goiter is formed [6]. A goiter that occurs during pregnancy does not always have a reversible development, which leads to an increase in the incidence of thyroid pathology among women of reproductive age [7, 8].

Hyperthyroidism, goiter, hypothyroidism, and thyroiditis worsen the course of the gestational period [8–10].

The main complications of pregnancy and childbirth in pregnant women with iodine-deficiency diseases that determine the level of health of the mother and her newborn are: the threat of abortion, preeclampsia, fetal malformations, anemia, leading to placental dysfunction [11–14].

The aim was to study the state of the placenta using ultrasound to assess uteroplacental and fetal-placental blood exchange in pregnant women with subclinical hypothyroidism and euthyroidism.

Materials and methods

All 164 pregnant women examined were divided into three groups. Group I included 76 pregnant women (46.4 %) with euthyroid thyroid goiter of I–II degree. Group II consisted of 63 pregnant women (38.4 %) with subclinical hypo-

thyroidism and the presence of diffuse thyroid goiter of I–II degree. Group III was the control group and consisted of 25 (15.2 %) pregnant women without thyroid pathology.

The condition of the placenta was assessed based on its structural integrity or degree of maturity [15]. Thus, no pregnant women with these changes were found in the control group. And the study of the echographic picture of structural changes in the placenta revealed a significant impairment of its maturation in 35 pregnant women with euthyroidism (46.1 %) and subclinical hypothyroidism in 26 observations (41.3 %), which was significantly higher than in the control group ($p < 0.05$) but did not differ between the groups of pregnant women with thyroiditis ($p > 0.05$).

The echographic criteria for premature placental maturation included the detection of grade II placental maturity by 32 weeks and grade III by 36 weeks of gestation. We did not find a clear correlation between the severity of clinical manifestations of placental dysfunction and the frequency of premature placental maturation. According to the results of the study, premature maturation of the placenta was more common (35.9 %) in pregnant women with euthyroidism, while late maturation of the placenta was more common in subclinical hypothyroidism — 27.0 % (Table 1).

Ultrasound screening revealed that in every second pregnant woman with thyroid disease, the condition of the placenta did not correspond to the gestational age. There was a higher degree of maturity, swelling, infarctions, and placental cysts. Placental thickness ranged from 0.5 to 4–5 cm. One pregnant woman in each group with thyroid disease (1.4 %) had a low placenta position, and two (2.8 %) had placenta previa. Of these, in 1 pregnant woman in group I it was central and in 3 in group II — lateral.

Ultrasound placentometry showed no differences in placental localization between the groups ($p > 0.05$). The thickness of the placenta corresponded to the normative

values in 62 (81.6 %) pregnant women from group I and in 41 (65.1 %) pregnant women from group II ($p < 0.05$). In 10 (13.2 %) pregnant women of group I and 12 (19.1 %) pregnant women of group II ($p > 0.05$), the thickness of the placenta was reduced. In 4 (5.3 %) pregnant women from group I and 10 (15.9 %) pregnant women from group II, placental thickening was noted ($p < 0.05$). Pathologic changes in the form of calcifications and cystic formations were observed in 39 (51.3 %) pregnant women of group I and 41 (65.1 %) pregnant women of group II ($p > 0.05$).

Thus, in pregnant women with thyroid pathology, ultrasound examination revealed a high frequency of diffuse changes in the placenta, signs of umbilical cord wrapping around the fetal neck, and hyperechogenic inclusion in the amniotic fluid. Quite often, in group II of pregnant women ($p < 0.05$), ultrasound examination revealed indirect signs confirming the diagnosis of fetal distress (fetal muscle hypotension and increased motor activity), as well as moderate polyhydramnios.

To study the uteroplacental and fetal-placental circulation in pregnant women with thyroid disease, blood flow velocity curves were determined in the uterine arteries, umbilical cord arteries, aorta, and fetal middle cerebral artery.

The method of color Doppler mapping was used in the study of uterine arteries. Additionally, blood flow velocities were analyzed depending on the location of placentation.

For comparison, we determined the average systolic-diastolic ratio of blood flow velocities in the uterine arteries depending on the side of the placenta (Table 2).

The value of the systolic-diastolic volume of the uterine arteries in pregnant women with subclinical hypothyroidism ranged from 1.98 to 2.24 and was higher than in the control group in the second half of pregnancy. On the side of placentation, the mean values of the systolic-diastolic volume were significantly higher ($p < 0.05$) than on the other side,

Table 1. Characteristics of ultrasound placentography in pregnant women with thyroid disease ($M \pm m$)

Indicator	Group					
	Controls, n = 25		Euthyroid goiter (I), n = 76		Subclinical hypothyroidism (II), n = 63	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Disorders of placental maturation						
Premature	2	8.0	27	35.9*	9	14.3**
Late	1	3.90	8	10.5	17	27.0*, **
The area of the placenta						
Less than average	–	–	2	2.6	1	1.6
Above average	–	–	1	1.3	4	6.3
Localization of the placenta						
Back wall	13	52.0	41	54.0	37	58.7
Front wall	8	32.0	22	29.0	16	25.4
Uterine floor	4	16.0	13	17.1	10	15.9
Pathological changes in the placenta						
Swelling	–	–	–	–	3	4.8
Calcination	–	–	22	28.9*	7	11.1*, **
Cysts	–	–	14	18.4*	3	4.8**
Infarctions	–	–	3	4.0	1	1.6

Notes: * — probability of difference ($p < 0.05$) compared to the control group; ** — probability of difference ($p < 0.05$) compared to group I.

especially in complicated pregnancy (preeclampsia, threat of abortion). Similar changes were observed in the index of resistance in the uterine arteries in the compared groups of pregnant women with thyroid pathology at 28–30, 35–37 and 38–40 weeks of pregnancy (Table 3).

The increase in the index of resistance in the uterine arteries in pregnant women of group II ($p < 0.05$) and especially on the side of the placentation ($p < 0.05$) is noteworthy.

In the presence of combined severe forms of preeclampsia, abnormal values of uteroplacental blood flow indices were found.

At the same time, in most cases, the values of the vascular resistance index were within the normal range in accordance with the gestational age.

The fetal-placental circulation was studied by analyzing the curves of blood flow velocities in the umbilical cord artery (Table 4).

In pregnant women with thyroid diseases, the decrease in the indices of peripheral vascular resistance of the umbilical cord arteries was similar to the control group ($p > 0.05$). However, with increasing gestational age, the peripheral resistance of the placental microvasculature increased due to involutinal and dystrophic changes and circulatory disorders (Table 4).

To determine the degree of fetal hemodynamic disorders and fetal compensatory capacities in patients with thyroplasia, we evaluated the curves of blood flow velocities in the aorta and in the fetal middle cerebral artery (Table 5).

In our studies, the absence of significant differences in fetal cerebral circulation in the group of pregnant women with thyroid disease did not differ from the control group ($p > 0.05$). This can be explained by the fact that disorders in the mother-placenta-fetus system against the background of drug therapy aimed at normalizing fetoplacental and utero-

Table 2. Systolic-diastolic ratio in the uterine arteries ($M \pm m$)

Indicator	Group		
	Controls, n = 25	Euthyroid goiter (I), n = 76	Subclinical hypothyroidism (II), n = 63
Term in weeks			
23–25	1.93 ± 0.02	1.91 ± 0.03	2.01 ± 0.04
28–30	1.80 ± 0.04	1.76 ± 0.04	2.24 ± 0.02 ^{*, **}
35–37	1.62 ± 0.04	1.74 ± 0.04 [*]	1.98 ± 0.04 ^{*, **}
38–40	1.62 ± 0.04	1.72 ± 0.03 [*]	1.99 ± 0.05 ^{*, **}
Side			
Placentation	1.60 ± 0.05	1.68 ± 0.05	2.12 ± 0.04 ^{*, **, ***}
Nonplacentation	1.65 ± 0.05	1.72 ± 0.04	1.98 ± 0.05 ^{*, **}

Notes: here and in Table 3: ^{*} — probability of difference ($p < 0.05$) compared to the control group; ^{**} — probability of difference ($p < 0.05$) compared to group I; ^{***} — probability of difference ($p < 0.05$) between the sides of placentation in group II.

Table 3. Indicators of uterine artery resistance index ($M \pm m$)

Indicator	Group		
	Controls, n = 25	Euthyroid goiter (I), n = 76	Subclinical hypothyroidism (II), n = 63
Term in weeks			
23–25	0.47 ± 0.01	0.45 ± 0.02	0.50 ± 0.02
28–30	0.45 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.52 ± 0.02 ^{*, **}
35–37	0.40 ± 0.02	0.42 ± 0.04	0.54 ± 0.02 ^{*, **}
38–40	0.42 ± 0.03	0.40 ± 0.03	0.516 ± 0.020 ^{*, **}
Side			
Placentation	0.44 ± 0.01	0.42 ± 0.03	0.53 ± 0.02 ^{*, **, ***}
Nonplacentation	0.42 ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.48 ± 0.01 ^{*, **}

Table 4. Systolic-diastolic ratio in the umbilical artery ($M \pm m$)

Term in weeks	Group		
	Controls, n = 25	Euthyroid goiter (I), n = 76	Subclinical hypothyroidism (II), n = 63
23–25	2.61 ± 0.04	2.60 ± 0.05	2.63 ± 0.04
28–30	2.40 ± 0.02	2.48 ± 0.04	2.50 ± 0.04
35–37	1.76 ± 0.02	2.13 ± 0.05 [*]	2.01 ± 0.04 [*]
38–40	1.90 ± 0.04	2.05 ± 0.04 [*]	2.12 ± 0.05 [*]

Note: ^{*} — probability of difference ($p < 0.05$) compared to the control group.

Table 5. Pulsatile index in the fetal aorta and middle cerebral artery ($M \pm m$)

Indicator	Group		
	Controls, n = 25	Euthyroid goiter (I), n = 76	Subclinical hypothyroidism (II), n = 63
Fetal aorta	2.36 \pm 0.05	2.40 \pm 0.05	2.42 \pm 0.04
Fetal middle cerebral artery	1.62 \pm 0.06	1.70 \pm 0.03	1.74 \pm 0.05

placental blood circulation, as well as the state of the mother's thyroid gland, led to compensatory centralization of fetal blood circulation.

Discussion

Placental abruption, which has incidence of approximately 1 % [15, 16], is the premature separation of the placental lining from before delivery of the fetus [17]. Acute lesions may not show evidence of ischemia; however, older lesions may be accompanied by chorionic villi demonstrating chronic infarctions with degenerated villi and thrombi [12].

Placentas from hypothyroid pregnancies had villous dysmaturity, as observed in the different cases, and decreased vascularization of villi [18].

The uteroplacental interface is susceptible to both thrombosis and hemorrhage, particularly in association with structurally defective placentation. Several factors may mediate such pathogenesis: tissue factor production in response to aberrant vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokine release, which promotes thrombosis [13]. In addition, shallow extravillous trophoblast (EVT) invasion may lead to placental ischemia and hemorrhage generating thrombin locally, which mediates the degradation of extracellular matrix, thus triggering premature placental separation [19].

How hypothyroidism might have a role in the pathogenesis of placental abruption remains speculative. Triiodothyronine affects trophoblast behavior, including promotion of EVT invasion [17], so thyroid insufficiency at this critical stage of placental development (11–16 weeks) might result in shallow EVT invasion into maternal decidua and uterine spiral arteries, leading to placental ischemia and abruption [4].

Abnormal thyroid status could influence immune-mediated processes that are critical in placentation as well as other thrombogenic and hemorrhagic events at the uteroplacental interface. Outside the context of pregnancy, higher concentrations of circulating thyroxine within the normal physiological ranges directly enhance innate and adaptive immunity in healthy individuals [6].

Thromboembolism and bleeding tendencies have been associated with hypothyroidism, even in subclinical disease, which could be mediated by defects in the coagulation-fibrinolysis system [7, 13].

In addition to abnormal thyroid function, the described cases also involved high TPO-Ab titers. The presence of TPO-Ab is associated with various non-thyroidal autoimmune diseases and altered immune responses globally [20]. Pregnancy involves a shift in the regulation of cytokine networks within the local placental-decidual environment, and it is conceivable that dysregulation of inflammatory processes in TPO-Ab-positive women is associated with abnormal placentation and adverse pregnancy outcomes.

Conclusions

The study of Doppler blood flow in the mother-placenta-fetus system showed significant disorders of placental maturation with the presence of edema, cystic formations, placental tissue infarctions, a high frequency of its diffuse changes and an increase in the resistance index in the uterine arteries in pregnant women with thyroid disease with the presence of involutional dystrophic changes and circulatory disorders.

These studies make it possible to develop criteria for predicting and diagnosing the development of placental insufficiency in order to prevent perinatal disorders in pregnant women with thyroid diseases.

References

- Meng Y, Lin J, Fan J. A Novel Nomogram for Predicting the Risk of Premature Delivery Based on the Thyroid Function in Pregnant Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jan 10;12:793650. doi: 10.3389/fendo.2021.793650.
- Shrestha A, Tripathi P, Dongol A. Pregnancy Outcomes in Patients with Hypothyroidism. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2019 Jan-Mar;17(65):57-60.
- Prajapati S, Prajapati G, Shrestha V, Shrestha S. Assessment of Thyroid Dysfunction During Different Trimester of Pregnancy. *J Nepal Health Res Council*. 2023 Jul 20;20(4):830-833. doi: 10.33314/jnhrc.v20i4.3712.
- Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*. 2017 Feb 7;342:68-100. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070.
- Kotani T, Imai K, Ushida T, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, et al. Pregnancy Outcomes in Women with Thyroid Diseases. *JMA J*. 2022 Apr 15;5(2):216-223. doi: 10.31662/jmaj.2021-0191.
- Kravchenko V, Zakharchenko T. Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 30;14:1225494. doi: 10.3389/fendo.2023.1225494.
- Buldyhina Y, Strafun L, Terekhova H, Shliakhtych S, Pankiv V. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis during pregnancy and in the postpartum period. A fragment of 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(2):165-177. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166111.
- Lintula A, Keski-Nisula L, Sahlman H. Hypothyroidism and the increased risk of preeclampsia — interpretative factors? *Hypertens Pregnancy*. 2020 Nov;39(4):411-417. doi: 10.1080/10641955.2020.1800030.
- Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. Characterization of placental endocrine function and fetal brain development in a mouse model of small for gestational age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 10;14:1116770. doi: 10.3389/fendo.2023.1116770.

10. Yanachkova V, Staynova R, Naseva E, Kamenov Z. The Role of Placental Growth Factor in the Prediction of Carbohydrate and Thyroid Disorders during Pregnancy. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 3;58(2):232. doi: 10.3390/medicina58020232.
11. Gardella B, Dominoni M, Scatigno AL, Cesari S, Fiandri-no G, et al. What is known about neuroplacentology in fetal growth restriction and in preterm infants: A narrative review of literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 19;13:936171. doi: 10.3389/fendo.2022.936171.
12. Brandt JS, Ananth CV. Placental abruption at near-term and term gestations: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May;228(5S):S1313-S1329. doi: 10.1016/j.ajog.2022.06.059.
13. Ornaghi S, Mueller M, Barnea ER, Paidas MJ. Thrombosis during pregnancy: risks, prevention, and treatment for mother and fetus — harvesting the power of omic technology, biomarkers and in vitro or in vivo models to facilitate the treatment of thrombosis. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Sep;105(3):209-25. doi: 10.1002/bdrc.21103.
14. Gumina DL, Su EJ. Mechanistic insights into the development of severe fetal growth restriction. *Clin Sci (Lond)*. 2023 Apr 26;137(8):679-695. doi: 10.1042/CS20220284.
15. Dumolt JH, Powell TL, Jansson T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021 Jun;48(2):247-266. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.001.
16. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Feb;90(2):140-9. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x.
17. Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol*. 2022 Nov;131:66-77. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.03.039.
18. Siassakos D, Bourne I, Sebire N, Kindinger L, Whitten SM, Battagliano C. Abnormal placental villous maturity and dysregulated glucose metabolism: implications for stillbirth prevention. *J Perinat Med*. 2022 Apr 1;50(6):763-768. doi: 10.1515/jpm-2021-0579.
19. Meakin C, Barrett ES, Aleksunes LM. Extravillous trophoblast migration and invasion: Impact of environmental chemicals and pharmaceuticals. *Reprod Toxicol*. 2022 Jan;107:60-68. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.11.008.
20. Wang C, Niu Q, Lv H, Li Q, Ma Y, et al. Elevated TPOAb is a Strong Predictor of Autoimmune Development in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Nov 16;13:4369-4378. doi: 10.2147/DMSO.S280231.

Received 07.02.2024

Revised 24.04.2024

Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Paienok, MD, DSc, PhD, Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alex.payenok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8517-7424>

Radu Protsiuk, MD, DSc, PhD, Professor, Professor at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: radu-professor@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8434-8949>

Anzhelika Paienok, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Neuropathology and Neurosurgery, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: a.payenok@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0531-751X>

Bozhena Zadorozhna, MD, DSc, PhD, Professor, Professor at the Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: bozhenazadorozhna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6717-5233>

Bohdan Hrytsyshyn, PhD, Obstetrician and Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: bohdanhrytsyshyn@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-9819-7866>

Serhii Ihnatovych, Obstetrician and Gynecologist, Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital", Lviv, Ukraine; e-mail: sergiyignatovich@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Паєнок О.С.¹, Процюк Р.Г.², Паєнок А.В.¹, Задорожна Б.В.¹, Грицишин Б.Р.³, Ігнатович С.В.³

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Зв'язок функції щитоподібної залози матері з плацентарною гемодинамікою під час вагітності

Резюме. Проведено обстеження 164 вагітних жінок, які були розділені на три групи. До I групи увійшли 76 вагітних (46,4 %) з еутиреоїдним зобом I–II ступеня. Другу групу становили 63 жінки (38,4 %) із субклінічним гіпотиреозом та дифузним зобом I–II ступеня. Третя група була контрольною та складалася з 25 (15,2 %) вагітних без патології щитоподібної залози. Вивчали стан плаценти із характеристикою ультразвукової плацентографії, визначали порушення дозрівання плаценти, площу, локалізацію, виявляли патологічні зміни плацентарної тканини. Оцінювали зміни систолічно-діастолічного співвідношення в маткових артеріях, артеріях пуповини, визначали індекс резистентності в маткових артеріях та пульсаційний індекс в аорті та середній мозковій артерії плода за допомогою методу кольорового доплерівського картування кровотоку в системі «мати — плацента — плід». При вивченні ехографічної картини структурних змін плаценти виявлено вірогідне

порушення її дозрівання, особливо в групі з еутиреоїдним зобом. Ультразвуковий скринінг встановив, що в кожній другій вагітній з тиреопатією стан плаценти не відповідав терміну вагітності, відзначалися набряклість, кісти та інфаркти плаценти, висока частота дифузних змін плацентарної тканини, гіперехогенні включення в навколоплідних водах. Звертає на себе увагу підвищення індексу резистентності в маткових артеріях, особливо у вагітних із субклінічним гіпотиреозом. Зі збільшенням терміну гестації периферичний опір мікросудинного русла плаценти підвищується у зв'язку з інволюційно-дистрофічними змінами та циркуляторними розладами, що дозволяє розробити критерії прогнозування та діагностики плацентарної дисфункції, попередити перинатальні порушення у вагітних із тиреопатіями.

Ключові слова: гіпотиреоз; щитоподібна залоза; вагітність; плацентарна дисфункція; доплерометрія; плацентографія

Профілактика іммобілізаційних стрес-індукованих процесів ліпопероксидації та порушень антиоксидантного захисту при розвитку експериментального пародонтиту

Резюме. Актуальність. Пародонтит є однією з найбільш поширених патологій серед стоматологічних захворювань. Загально визнаним є факт, що супутні захворювання та синдроми суттєво змінюють фізіологічні процеси в організмі, знижують його адаптаційні можливості й ефективність лікування, здатні ініціювати або активізувати патологічний процес у пародонті. Не менш поширеними є психосоматичні захворювання і стрес. Надмірна і тривала дія стрес-факторів, стрес-реакція може стати основою для розвитку хвороб. Невивченими залишаються питання щодо патофізіологічних особливостей змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в патогенезі пародонтиту, поєданого зі стресом. **Мета:** з'ясувати патофізіологічні особливості порушень процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в тканинах пародонта при розвитку експериментального пародонтиту (ЕП), асоційованого з іммобілізаційним стресом (ІС), та встановити можливість їх фармакологічної корекції за допомогою тіоцетаму. **Матеріали та методи.** Були проведені біохімічні дослідження на 88 морських свинках (самцях) масою тіла 0,18–0,21 кг, яких утримували на стандартному раціоні, розподілених на п'ять груп. Перша — інтактні тварини (контроль); друга — тварини з ЕП, що містила 3 підгрупи (відповідно на 3-тю, 5-ту і 15-ту добу); третя — тварини з ІС з 3 підгрупами; четверта — тварини з поєднаним ЕП і ІС з 3 підгрупами до лікування; п'ята група — тварини з ЕП і ІС після лікування тіоцетамом, який вводили в/м у дозі 250 мг/кг 1 раз на добу з 6-ї до 15-ї доби. **Результати.** ЕП асоційований з ІС на усіх етапах свого розвитку (3-тя, 5-та, 15-та доба), супроводжується поступовим зростанням рівня дієнових кон'югат (ДК), малонового діальдегіду (МДА) і компенсаторним підвищенням активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ) на 3-тю добу експерименту, а надалі їх суттєвим зниженням на 5-ту і 15-ту добу, що свідчило про розвиток оксидантного стресу. Застосування тіоцетаму призводило до зниження продуктів перекисного окиснення ліпідів і підвищення активності зазначених ферментів у тканинах пародонта, що свідчило про його антиоксидантний вплив при ЕП і ІС. **Висновки.** ЕП, асоційований з ІС, зумовлював посилення процесів ліпопероксидації на тлі депресії антиоксидантного захисту в тканинах пародонта, особливо на 5-ту і 15-ту добу експерименту проти контролю, що свідчило про наявність оксидантного стресу. Застосування тіоцетаму призводило до антиоксидантної дії (знижується вміст ДК, МДА і зростає активність СОД і КТ у тканинах пародонта) за умов формування ЕП, асоційованого з ІС, проти групи тварин без корекції.

Ключові слова: іммобілізаційний стрес; перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантна система; експериментальний пародонтит

Вступ

Сьогодні запальні захворювання пародонта є однією з найважливіших проблем стоматології, оскільки пародонтит є найбільш поширеною патологією, що уражає осіб молодого віку [1, 2]. При цьому захворюванні спостерігається схильність до прогресування, виникають значні труднощі в досягненні ремісії, втрата зубів у 5 разів більша, ніж за розвитку ускладненого карієсу, знижується якість життя; воно впливає на загальний стан організму; при цьому наявна недостатня кількість ефективних методів діагностики, лікування і профілактики, тому проблема має медико-соціальне значення [3, 4]. Поширеність пародонтиту в різних країнах світу становить від 50 до 90 % [5, 6], а в Україні виявляють близько 80–98 % [7].

Зараз в уявленні про етіологію запальних захворювань пародонта з'явилося поняття про фактори ризику, наявність яких чітко підтверджується епідеміологічними дослідженнями [8, 9]. Фактори ризику, що підвищують імовірність розвитку та ускладнюють перебіг патології пародонта запального характеру, поділяють на дві групи: на наявність яких ми можемо вплинути; на які ми не можемо вплинути [10, 11].

До першої групи належать: гігієна та характер мікрофлори ротової порожнини, стрес, куріння, мікроеlementози, ішемічна хвороба серця (ІХС), ожиріння, соматична патологія, соціальний статус. Провідна роль серед них належить курінню, наявності певних мікроорганізмів ротової порожнини та ураженню серцево-судинної системи. Є дані про підвищений ризик ранньої появи пародонтиту у хворих на ІХС [12].

До іншої групи факторів ризику, на які ми не можемо подіяти, належить поліморфізм гена інтерлейкіну-1, чоловіча стать, старечий вік, негроїдна та латиноамериканська раси. Останні два фактори можуть бути пов'язані з більшою поширеністю серед цих груп населення недостатньої уваги до гігієни ротової порожнини, куріння [13].

Відомо, що серед провідних факторів розвитку запальних і дистрофічних процесів у тканинах пародонта виділяють мікробний фактор — бактеріальну колонізацію пришийкової поверхні зубів у вигляді «бактеріальних бляшок» та інвазію мікроорганізмів у тканини пародонта з виділенням різноманітних медіаторів запалення і факторів протеолізу [14, 15].

Загальноприйнятим вважається, що супутні захворювання та синдроми суттєво змінюють фізіологічні процеси в організмі, знижують його адаптаційні можливості і ефективність лікування, посилюють перебіг запалення та розвиток ускладнень, а також у 85 % випадків здатні ініціювати або активізувати патологічний процес у пародонті [16].

За оцінками фахівців, від різних нервово-психічних розладів страждає кожний третій українець [17]. Стрес розглядається як неспецифічна реакція організму, що виникає на дію зовнішніх і внутрішніх подразників, реалізується як необхідна ланка індивідуальної адаптації організму до середовища. Відомо, що розвиток іммобілізаційного стресу (ІС) супроводжується активацією систем протеолізу, перекисного окиснення

ліпідів (ПОЛ), зниженням активності антипротеїназного й антиокиснювального потенціалу та залученням центральних і периферичних регуляторних механізмів [18, 19].

Останніми роками поряд з відомими концепціями патогенезу запальних захворювань пародонта значну увагу приділяють активізації процесів ліпопероксидації, що спричиняє деструкцію клітинних мембран і загибель клітин пародонта. Неконтрольовані реакції ПОЛ пригнічують захисні механізми організму. Це також сприяє активізації мікроорганізмів, що колонізують ясна та пародонтальні кишені [20]. Надмірно накопичені продукти ПОЛ пошкоджують мембрани клітин та внутрішньоклітинні органели. Це супроводжується деструктивними змінами тканин, гіперензімією та накопиченням токсичних речовин [21].

Процеси ПОЛ відіграють важливу роль не лише за фізіологічних умов, але й при патології. Зокрема, запалення, стрес, гіпоксія, алергія зумовлюють порушення рівноваги між ПОЛ і антиоксидантною системою (АОС), що є однією з ключових ланок патогенезу багатьох захворювань [22].

З'ясовано, що тварини, які піддавалися дії стресу, більш чутливі до різних інфекцій, особливо до вірусу *Herpes simplex*, полімієліту, Коксакі В та інших. Найшвидше реагують на стресові ушкодження тимус та інші лімфоїдні органи. При хронічному стресі зменшується резистентність тварин до протипухлинного росту, спостерігається спад протимікробного імунітету, зниження цитотоксичної та кілерної функції Т-лімфоцитів, активності НК-клітин. Ступінь імунодепресії залежить від сили і тривалості дії стресора, а також пов'язаний зі збільшенням концентрації глюкокортикоїдних гормонів у сироватці крові, перерозподілом лімфоцитів [23].

Загальновизнаним є факт, що гострий стрес зумовлює зниження протиінфекційного та протипухлинного імунітету, а хронічний стрес веде до розвитку вторинного імунодефіциту, який може дати поштовх до формування інфекційних, онкологічних, аутоімунних захворювань або загострення хронічної патології [24].

Водночас недостатньо наукової інформації щодо патофізіологічних особливостей змін процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту за умов розвитку експериментального пародонтиту (ЕП), асоційованого з ІС, у динаміці їх формування та не з'ясована участь цих процесів у патогенезі запального ураження тканин пародонта та стресу.

До кінця не з'ясовані питання стосовно участі одного з молекулярних механізмів пошкодження клітин, що охоплюють оксидантні й антиоксидантні процеси, в патогенезі формування ЕП, поєданого з ІС, до та після їх лікування.

Тому **мета** нашого дослідження — з'ясувати патофізіологічні особливості змін процесів ліпопероксидації й антиоксидантного захисту в тканинах пародонта в патогенезі експериментального пародонтиту, асоційованого з іммобілізаційним стресом, та встановити можливість їх фармакологічної корекції за допомогою тіоцетаму.

Матеріали та методи

Для реалізації цієї мети роботи були проведені експериментальні дослідження на 88 морських свинках (самцях) масою тіла 0,18–0,21 кг, яких утримували на стандартному раціоні. Морські свинки були обрані через те, що слугують класичним об'єктом для відтворення і вивчення запальних, алергічних процесів, стресу. Вони були розподілені на п'ять груп, що містили по 3 підгрупи (по 8 у кожній): перша — контроль (інтактні тварини); друга — тварини з ЕП з поділом на 3 підгрупи (відповідно на 3-тю, 5-ту і 15-ту добу експерименту); третя — тварини з ІС із 3 підгрупами (на 3-тю, 5-ту і 15-ту добу експерименту); четверта — тварини з ЕП і ІС із 3 підгрупами (відповідно на 3-тю, 5-ту і 15-ту добу експерименту до лікування); п'ята — тварини з ЕП і ІС на 15-ту добу експерименту після лікування тіоцетамом, який вводили впродовж 10 днів (з 6-ї по 15-ту добу) внутрішньом'язово у дозі 250 мг/кг 1 раз на добу. Саме в цей період (5-та, 15-та доба) експерименту було встановлено суттєві зміни показників ПОЛ і АОС за умов їх поєднаного перебігу з розвитком оксидантного стресу. Ми використали таку дозу препарату при ЕП і ІС на підставі даних про його застосування у тварин за механічної травми з масивною кровотечею, при якій наявний реактивний запальний процес та стрес [25].

З метою корекції змін прооксидантної і антиоксидантної системи при ЕП і ІС ми застосували препарат тіоцетам, який має антиоксидантні, протизапальні, протинабрякові, антигіпоксичні, імуномодулюючі, дезінтоксикаційні властивості [26].

З'ясовано, що введення тіоцетаму шурам з масивною крововтратою, поєднаною з механічною травмою та ішемією-реперфузією кінцівки, порівняно з тваринами без корекції вже в ранньому післятравматичному періоді сприяє збільшенню стійкості антиоксидантної ланки захисту і мінімізує порушення показників глутатіонової антипероксидазної системи, зменшує прояви пероксидації ліпідів та оксидної модифікації білків, так само, як і стабілізує вміст креатиніну, сечовини та прояви цитолізу [27].

Були обрані фіксовані строки — 3-тя, 5-та і 15-та доба для експерименту за умов розвитку ЕП і ІС як окремо, так і в їх поєднанні до та після лікування тіоцетамом, що відповідали стадіям гострої запальної відповіді, які охоплювали розвиток хвороби, розпал і зменшення клінічних проявів, реконвалесценцію і репарацію, та стадіям стресу: 3-тя доба відповідала стадії тривоги, 5-та доба — стадії резистентності і 15-та доба — стадії виснаження. Інтактних тварин декапітували під тіопенталовим наркозом, який вводили у дозі 40 мг/кг маси тіла, а також декапітували експериментальних тварин на 3-тю, 5-ту і 15-ту добу розвитку ЕП і ІС до та після застосування препарату тіоцетам і забирали тканини пародонта для проведення біохімічних досліджень.

Моделювання ЕП полягає у тому, що тварини перебували на дієті, яка містила 1 г сухої ліофілізованої печінки великої рогатої худоби, 10 г сухого знежиреного молока і 20 г сухарів. Дієта була розрахована на одну добу для однієї морської свинки. Модель ІС відтворювали шляхом нетравматичної фіксації тварин на спинці впродовж трьох годин.

Процеси ліпопероксидації і АОЗ вивчали за вмістом дієнових кон'югат (ДК), малонового діальдегіду (МДА), активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) у тканинах пародонта при ЕП і ІС окремо та в їх поєднанні до та після корекції тіоцетамом.

Визначення МДА проводили шляхом внесення у пробірку 0,5 мл сироватки крові (0,5 мл гомогенату тканини) та додавали 5,0 мл 20% розчину фосфорно-вольфрамової кислоти, попередньо перемішували та залишали в холодильнику на 15 хв. Згодом центрифугували за температури 4 °С 15 хв при 2500 об/хв. Потім зливали надосадну рідину, а до осаду додавали 2,0 мл дистильованої води, 1,0 мл 0,8% розчину тіобарбітурової кислоти. Ретельно перемішували, стежачи за рН суміші, герметично закривали корками та інкубували проби 60 хв на водяній бані за 100 °С. Потім пробірки охолоджували та центрифугували при 6000 об/хв протягом 10 хв. Оптичну густину реєстрували в центрифугаті на спектрофотометрі за умов довжини хвилі 535 та 580 нм для виключення оптичного поглинання забарвлених комплексів тіобарбітурової кислоти речовинами неліпідної природи.

Визначення ДК полягало у тому, що до 0,2 мл плазми крові (0,2 мл гомогенату тканини) додавали суміш 2,0 мл ізопропілового спирту та 2,0 мл гептану. Потім струшували впродовж 15 хв. Далі додавали 1,0 мл розчину хлористоводневої кислоти (рН 2,0) та 2,0 мл гептану. Знову струшували. Через 30 хв після відстоювання та розшарування фаз відбирали верхній гептановий шар і в ньому визначали оптичну густину при довжині хвилі 233 нм проти контролю. Як контроль застосовували зразок, у якому замість плазми крові є 0,2 мл води.

Активність СОД визначали за методом R. Fried. Попередньо підготовляли реакційну суміш, змішуючи 1,2 мл 0,15 М фосфатного буфера (рН 7,8), 0,1 мл 0,16 мМ феназинметасульфату, 0,3 мл 0,61 мМ нітросинього тетразолію. Згодом вносили 0,3 мл досліджуваної сироватки крові (0,3 мл гомогенату тканини) до цієї суміші. Через 1 хв реакцію зупиняли 1,0 мл концентрованої оцтової кислоти. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм. Активність СОД була виражена в у.о/мл (г).

Активність КТ визначали за методом R. Holmes, C. Masters. Спочатку підготовляли реакційну суміш: 1,9 мл 0,05 М фосфатного буфера (рН 8,0), 1,0 мл 30 мМ розчину пероксиду водню. До цієї суміші додавали 0,1 сироватки крові (0,1 мл гомогенату тканини), струшували та через 15 хв визначали оптичну густину на спектрофотометрі в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм проти води з інтервалом 60 с. Визначали активність каталази в м.о/мл (г).

Для отримання гомогенатів тканин пародонта у морських свинко забирали шматочки тканин пародонта шляхом висічення через 1–2 хв після забою тварин. Їх зберігали впродовж 5–6 хв на льоді, а потім знекровлювали багаторазовою перфузією охолодженим фізіологічним розчином за допомогою голки і шприца й подрібнювали ножицями. Зважували подрібнену тканину і поміщали у скляний гомогенізатор з тефлоновим пестиком (МРТУ-42 1505-63). Поміщали склянку гомогенізатора у мішечок зі шматочками льоду під час

гомогенізації для запобігання нагріванню. Проводили гомогенізацію тканини впродовж 30–50 с, роблячи кілька рухів склянкою вгору і вниз; швидкість обертання пестика 800–900 об/хв. Для гомогенізації середовищем був охолоджений 5 мМ трис-НСL буфер рН 7,4, і кінцеве розведення гомогенату становило 1 : 9.

Одержаний тканинний гомогенат фільтрували через 2 шари марлі в пробірки для центрифугування. З метою отримання щільної фракції і видалення не повністю зруйнованих клітин і ядер гомогенат центрифугували 10 хв при 3000 g ($t = 0 \pm 2$). Під час досліджень застосовували надосадову рідину.

Статистичне опрацювання отриманих результатів. Усі числові результати піддавали статистичному опрацюванню з використанням середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m), критерію Стюдента t. Розрахунки виконані з використанням засобів статистичного та графічного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel пакета програм Microsoft Office.

Результати

Для з'ясування особливостей змін ПОЛ і АОС у тканинах пародонта визначали вміст ДК, МДА і активність СОД і КТ при ЕП. За умов розвитку ЕП (на 3-тю, 5-ту і 15-ту добу) відбувається підвищення вмісту ДК у тканинах пародонта відповідно на 51,6 % ($P < 0,05$), 75,8 % ($P < 0,05$) і 58,2 % порівняно з контролем. Це свідчить про стабільне зростання одного з первинних продуктів ПОЛ, що було найбільше виражено на 5-ту добу експерименту і відповідало стадії розпалу гострої запальної відповіді (табл. 1).

Визначення кінцевого метаболіту ПОЛ, а саме МДА, дало змогу виявити його зростання при ЕП (на 3-тю, 5-ту і 15-ту добу) відповідно на 33,8 % ($P < 0,05$), 64,4 %

($P < 0,05$) і 37,2 % ($P < 0,05$) порівняно з першою групою тварин. Це вказує на надмірне накопичення продуктів ПОЛ, що переважало на 5-ту добу експерименту (табл. 1).

Гіперпродукція метаболітів ліпопероксидації зумовила суттєві зміни стану ферментативної ланки антиоксидантної системи при ЕП.

Нами констатовано компенсаторне підвищення активності СОД і КТ у тканинах пародонта на 3-тю і 5-ту добу запального процесу відповідно на 30,5 % ($P < 0,05$), 29,6 % ($P < 0,05$) та 24,2 % ($P < 0,05$), 21,3 % ($P < 0,05$) з подальшим (на 15-ту добу) помітним зниженням активності СОД на 22,0 % ($P < 0,05$) і КТ — на 25,8 % ($P < 0,05$) порівняно з групою інтактних тварин (табл. 1).

Дослідження зазначених вище показників ПОЛ у тканинах пародонта при ІС виявило помітне зростання їх на усіх етапах експерименту (3-тя, 5-та, 15-та доба), зокрема ДК відповідно на 76,9 % ($P < 0,05$), 67,0 % ($P < 0,05$), 60,4 % ($P < 0,05$) та МДА на 38,9, 30,5, 26,5 % ($P < 0,05$) проти контрольної групи тварин з домінуванням на першій стадії (тривоги) стресу (табл. 2). Це можна пояснити тим, що реакція тривоги розглядається як негативна мобілізація захисних сил організму. Цей процес складається з фази шоку і протишоку, яка супроводжується стійким підвищенням секреції кортикотропіну і кортикостероїдів, впливом стресорних гормонів на показники ПОЛ.

Надмірне накопичення токсичних метаболітів ліпопероксидації зумовлювало компенсаторне підвищення активності СОД і КТ на 3-тю і 5-ту добу ІС відповідно на 31,1, 27,3 % ($P < 0,05$) і 23,7, 21,6 % ($P < 0,05$) (табл. 2). Це відповідало першій і другій стадії (тривоги і резистентності) стресу з подальшим зниженням (15-та

Таблиця 1. Уміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОС у тканинах пародонта при ЕП

Вид дослідження	Тривалість, доба	Кількість тварин	ДК, нмоль/мл (г)	МДА, нмоль/мл (г)	СОД, у.о/мл (г)	КТ, м.о/мл (г)
Інтактна група тварин	Контроль	8	9,1 ± 0,2	17,7 ± 0,7	91,2 ± 2,2	37,9 ± 1,2
ЕП	3-тя доба	8	13,8 ± 0,4 $P < 0,05$	23,7 ± 1,3 $P < 0,05$	119,1 ± 2,3 $P < 0,05$	47,1 ± 1,3 $P < 0,05$
	5-та доба	8	16,0 ± 0,5 $P < 0,05$	29,1 ± 1,4 $P < 0,05$	118,2 ± 2,3 $P < 0,05$	46,0 ± 1,2 $P < 0,05$
	15-та доба	8	14,4 ± 0,5 $P < 0,05$	24,3 ± 1,3 $P < 0,05$	71,1 ± 2,2 $P < 0,05$	28,1 ± 1,1 $P < 0,05$

Примітка: P — вірогідність різниці показників при порівнянні ЕП з результатами у контрольній групі.

Таблиця 2. Уміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОС у тканинах пародонта при ІС

Вид дослідження	Тривалість, доба	Кількість тварин	ДК, нмоль/мл (г)	МДА, нмоль/мл (г)	СОД, у.о/мл (г)	КТ, м.о/мл (г)
Інтактна група тварин	Контроль	8	9,1 ± 0,2	17,7 ± 0,7	91,2 ± 2,2	37,9 ± 1,2
ІС	3-тя доба	8	16,1 ± 0,5 $P < 0,05$	24,6 ± 1,3 $P < 0,05$	119,6 ± 2,3 $P < 0,05$	46,9 ± 1,2 $P < 0,05$
	5-та доба	8	15,2 ± 0,5 $P < 0,05$	23,1 ± 1,3 $P < 0,05$	116,1 ± 2,2 $P < 0,05$	46,1 ± 1,2 $P < 0,05$
	15-та доба	8	14,6 ± 0,5 $P < 0,05$	22,4 ± 1,2 $P < 0,05$	73,9 ± 2,1 $P < 0,05$	28,2 ± 1,1 $P < 0,05$

Примітка: P — вірогідність різниці показників при порівнянні ІС з результатами у контрольній групі.

доба) їх активності відповідно на 18,9 і 25,5 % порівняно з інтактною групою тварин. Спостерігали суттєве зниження антиоксидантної системи і нездатність її повністю нейтралізувати велику кількість продуктів ПОЛ з розвитком оксидантного стресу та його патогенний вплив на тканини пародонта.

Важливе значення для більшого розуміння окремих механізмів розвитку хвороби має дослідження, яке стосувалося з'ясування особливостей змін показників оксидантної й антиоксидантної систем при ЕП, асоційованому з ІС.

Ми з'ясували, що маніфестація поєданого ЕП і ІС (3-тя, 5-та, 15-та доба) супроводжується послідовним зростанням вмісту ДК у тканинах пародонта відповідно на 79,1, 85,7, 95,6 % ($P < 0,05$) і МДА на 40,6, 70,6, 74,5 % ($P < 0,05$) проти першої групи тварин, що свідчило про інтенсифікацію процесів ліпопероксидації в усіх періодах розвитку цієї моделі хвороби і стресу з перевагою на 15-ту добу експерименту (табл. 3).

Ця гіперпродукція метаболітів ПОЛ спричинила суттєвий вплив на ферментативну систему антиоксидантного захисту. На перших етапах (3-тя доба) формування ЕП і ІС відбувалося зростання активності СОД на 28,9 % ($P < 0,05$) і КТ — на 26,1 % ($P < 0,05$), а надалі (на 5-ту і 15-ту добу) був виявлений оксидантний стрес, який проявлявся помітним зниженням активності СОД відповідно на 28,6, 49,6 % ($P < 0,05$) і КТ — на 36,1, 53,5 % ($P < 0,05$) порівняно з першою групою тварин на тлі надмірного підвищення первинних і кінцевих продуктів ПОЛ. Це свідчить про наявність молекулярного (ліпідного) механізму пошкодження клітин та його патогенний вплив на перебіг пародонтиту і стресу (табл. 3).

Застосування тіоцетаму з лікувальною метою приводило до зниження вмісту ДК і МДА в тканинах пародонта відповідно на 35,9, 35,5 % ($P < 0,05$) та підвищення активності СОД на 77,3 % ($P < 0,05$) і КТ на 78,9 % ($P < 0,05$) щодо групи тварин з ЕП і ІС на 15-ту добу експерименту, які не піддавалися впливу цього препарату. Це підтверджує його антиоксидантну дію на порушені метаболічні процеси за умов формування цієї експериментальної моделі хвороби та стресу (табл. 3).

Отже, проведені нами біохімічні дослідження показників ПОЛ і АОС у тканинах пародонта в динаміці розвитку ЕП і ІС окремо та в їх асоціації підтвердили формування оксидантного стресу, який виникав пізніше в умовах їх ізольованого перебігу, ніж у поєднанні, проти контрольної групи тварин, що свідчить про важливу роль порушених процесів ліпопероксидації і антиоксидантного захисту в патогенезі цієї моделі хвороби і стресу до лікування. Застосування тіоцетаму призводило до зниження рівня продуктів ПОЛ та підвищення активності СОД і КТ, що свідчить про його антиоксидантну дію на змінені метаболічні процеси за умов розвитку ЕП, асоційованого з ІС.

Обговорення

Отримані нами результати досліджень тканин пародонта за умов розвитку ЕП виявили постійне зростання продуктів ПОЛ на усіх етапах його розвитку (3-тя, 5-та та 15-та доба) та компенсаторне підвищення ферментів антиоксидантної системи на 3-тню, 5-ту добу запального процесу в пародонті з наступним (15-та доба) помітним зниженням активності СОД і КТ проти інтактної групи тварин. Це свідчить про розвиток оксидантного стресу, ознаки якого були найбільше виражені при запальному процесі у тканинах пародонта на 15-ту добу експерименту, і може вказувати на участь одного з молекулярних механізмів пошкодження клітин у патогенезі цієї моделі хвороби та переважання механізмів пошкодження над механізмами захисту, посилення запалення.

У цьому контексті доцільно зауважити, що окремі автори вважають, що активізація процесів ПОЛ викликає деструкцію клітинних мембран і загибель клітин пародонта. Це призводить до зниження місцевих захисних механізмів та активізації мікроорганізмів, які наявні в пародонтальній кишені, до активізації запалення [28].

Ми з'ясували, що стабільне зростання метаболітів ліпопероксидації, які переважали на 3-тню добу експерименту, та компенсаторне підвищення активності СОД і КТ у першій та другій стадії стресу (тривоги і резистентності) з наступним їх зниженням на 15-ту добу (стадія виснаження) вказує на розвиток оксидантного стресу та його патогенний вплив на тканини пародон-

Таблиця 3. Уміст продуктів ПОЛ та активність ферментів АОС у тканинах пародонта при ЕП і ІС до та після застосування тіоцетаму

Вид дослідження	Тривалість, доба	Кількість тварин	ДК, нмоль/мл (г)	МДА, нмоль/мл (г)	СОД, у.о/мл (г)	КТ, м.о/мл (г)
Інтактна група тварин	Контроль	8	9,1 ± 0,2	17,7 ± 0,7	91,2 ± 2,2	37,9 ± 1,2
ІС і ЕП до лікування	3-тя доба	8	16,3 ± 0,4 $P < 0,05$	24,9 ± 1,4 $P < 0,05$	117,6 ± 2,3 $P < 0,05$	47,8 ± 1,4 $P < 0,05$
	5-та доба	8	16,9 ± 0,5 $P < 0,05$	30,2 ± 1,5 $P < 0,05$	65,1 ± 2,1 $P < 0,05$	24,2 ± 0,8 $P < 0,05$
	15-та доба	8	17,8 ± 0,6 $P < 0,05$	30,9 ± 1,5 $P < 0,05$	45,9 ± 1,7 $P < 0,05$	17,6 ± 0,7 $P < 0,05$
ІС і ЕП після лікування тіоцетамом	15-та доба	8	11,4 ± 0,4 $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	19,9 ± 1,2 $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	81,4 ± 2,3 $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	31,5 ± 1,3 $P < 0,05$ $P_1 < 0,005$

Примітки: P — вірогідність різниці показників при поєднанні ЕП і ІС з результатами у контрольній групі; P_1 — вірогідність різниці показників при поєднанні ЕП і ІС до та після лікування тіоцетамом на 15-ту добу експерименту.

та. Тривалий і інтенсивний вплив ІС порушує адаптаційні можливості організму, що, очевидно, спричиняє помітне зниження функціональних резервів, можливу атрофію коркової речовини надниркових залоз, розпад білкових речовин, що призводить до переходу стадії резистентності (5-та доба) в стадію виснаження (15-та доба) [29].

Відомо, що розвиток ІС супроводжується активізацією ПОЛ, процесів протеолізу та зниженням антиокиснювального потенціалу, пригніченням захисних механізмів організму та розвитком вторинного імунodefіциту і запальних процесів [30].

Ми виявили, що в умовах формування ЕП, асоційованого з ІС, відбувалося поступове накопичення продуктів ПОЛ та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, які переважали на 15-ту добу експерименту проти контролю і засвідчували наявність одного з молекулярних (ліпідних) механізмів пошкодження клітин, що стосувалися процесів ПОЛ і АОС.

Застосування з лікувальною метою тіоцетаму спричиняло антиоксидантну дію на процеси ПОЛ і АОС, а саме зниження вмісту ДК і МДА та підвищення активності СОД та КТ у тканинах пародонта за умов розвитку ЕП і ІС. Фармакологічний ефект цього препарату зумовлений взаємопотенціюючою дією тіазотної кислоти та пірацетаму, а саме гальмуванням шляхів утворення активних форм кисню, реактивацією антиоксидантної системи, особливо СОД і КТ, пригніченням вільнорадикальних процесів у тканинах пародонта, а отже, стабілізацією та зменшенням зони некрозу, ішемії та запалення [26]. Відомо, що застосований препарат тіоцетам містить два компоненти: пірацетам і тіотриазолін. Перший компонент цього лікарського засобу пірацетам стимулює активність ферментів антиоксидантного захисту, стабілізує клітинні мембрани, стимулює альтернативні шляхи метаболізму при гіпоксії, сприяє поліпшенню мікроциркуляції. Другий компонент тіотриазолін проявляє протизапальні, протинабрякові, антигіпоксичні, імуномодуючі, дезінтоксикаційні, антиоксидантні властивості й попри активацію ферментативної ланки має самостійну здатність бути акцептором вільних радикалів, зменшує утворення активних форм кисню в мітохондріях, сприяє репаративній регенерації печінки [31].

Отже, проведені нами комплексні дослідження маркерів ПОЛ і активності ферментів АОС виявили формування оксидантного стресу, який посилює запальний процес у тканинах пародонта. Застосування тіоцетаму засвідчило антиоксидантний вплив на порушені процеси ПОЛ і АОС за умов розвитку ЕП і ІС.

Висновки

1. Експериментальний пародонтит на усіх етапах розвитку (3-тя, 5-та, 15-та доба) супроводжується надмірним зростанням вмісту ДК і МДА в тканинах пародонта переважно на стадії розпаду хвороби з компенсаторним підвищенням активності СОД і КТ на 3-тю і 5-ту добу експерименту, а далі (15-та доба) з їх помітним зниженням проти контролю та розвитком оксидантного стресу, який виявляв патогенний вплив.

2. На усіх етапах (3-тя, 5-та, 15-та доба) маніфестації ІС відбувалося стабільне зростання продуктів ліпопероксидації з домінуванням на 3-тю добу, що відповідало першій стадії (тривоги) стресу. Активність ферментів (СОД і КТ) зростала на стадії тривоги і резистентності проти контролю та була суттєво зниженою у стадії виснаження, що свідчило про наявність оксидантного стресу.

3. Поєднаний ЕП з ІС викликав послідовне зростання процесів ліпопероксидації з компенсаторним підвищенням активності ферментів антиоксидантного захисту на 3-тю добу і наступним (5-та, 15-та доба) їх суттєвим зниженням, що свідчило про розвиток оксидантного стресу швидше, ніж за умов ізольованого перебігу цієї моделі хвороби і стресу, проти інтактної групи тварин та про його патогенний вплив на запальний процес у тканинах пародонта.

4. Застосування тіоцетаму зумовлювало антиоксидантний вплив на порушені показники ліпопероксидації і АОС: знижувався вміст ДК, МДА та зростала активність СОД і КТ на 15-ту добу ЕП і ІС щодо групи тварин з цією моделлю хвороби і стресу без впливу лікарського середника, що підтверджувало доцільність його подальшого вивчення в експерименті та в клініці.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Регада М.С., Регада-Фурдичко М.М. — створення концепції, редагування та затвердження остаточного варіанта; Олексій П.В. — результати дослідження, написання; Регада С.М. — редагування та затвердження остаточного варіанта.

Список літератури

- Romandini M, Shin HS, Romandini P, Lafori A, Cordaro M. Hormone-related events and periodontitis in women. *J Clin Periodontol*. 2020 Apr;47(4):429-441. doi: 10.1111/jcpe.13248. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31912529.
- Su X, Jin K, Zhou X, Zhang Z, Zhang C, Li Y, et al. The association between sex hormones and periodontitis among American adults: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 14;14:1125819. doi: 10.3389/fendo.2023.1125819. PMID: 36864844; PMCID: PMC9971556.
- Stutz C, Batool F, Petit C, Strub M, Kuchler-Bopp S, Benkirane-Jessel N, Huck O. Influence of parathyroid hormone on periodontal healing in animal models: A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2020 Dec;120:104932. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104932. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33113458.
- Man Y, Zhang C, Cheng C, Yan L, Zong M, Niu F. Hormone replacement therapy and periodontitis progression in postmenopausal women: A prospective cohort study. *J Periodontol Res*. 2024 Mar 24. doi: 10.1111/jre.13258. Epub ahead of print. PMID: 38523058.
- Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Clin Periodontol*. 2023 May;50(5):604-626. doi: 10.1111/jcpe.13769. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36631982.
- Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of its Sur-

- veillance. *Scientific World Journal*. 2020 May 28;2020:2146160. doi: 10.1155/2020/2146160. PMID: 32549797; PMCID: PMC7275199.
7. Hlushchenko TA, Batig VM, Borysenko AV, Tokar OM, Batih IV, Vynogradova OM, Boychuk-Tovsta OG. Prevalence and Intensity of Periodontal Disease in Individuals with Metabolic Syndrome. *J Med Life*. 2020 Jul-Sep;13(3):289-292. doi: 10.25122/jml-2020-0073. PMID: 33072198; PMCID: PMC7550136.
8. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015 May;86(5):611-22. doi: 10.1902/jop.2015.140520. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25688694; PMCID: PMC4460825.
9. Lorenzo-Erro SM, Andrade E, Massa F, Colistro V, Asquino N, Moliterno P. Periodontitis prevalence and associated factors: a comparison of two examination protocols. *Acta Odontol Latinoam*. 2022 Dec 31;35(3):178-187. doi: 10.54589/aol.35/3/178. PMID: 36748736; PMCID: PMC10283380.
10. Tibúrcio-Machado CS, Michelin C, Zanatta FB, Gomes MS, Marin JA, Bier CA. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2021 May;54(5):712-735. doi: 10.1111/iej.13467. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33378579.
11. Stødle IH, Verket A, Høvik H, Sen A, Koldstrand OC. Prevalence of periodontitis based on the 2017 classification in a Norwegian population: The HUNT study. *J Clin Periodontol*. 2021 Sep;48(9):1189-1199. doi: 10.1111/jcpe.13507. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34101228.
12. Rahimi A, Afshari Z. Periodontitis and cardiovascular disease: A literature review. *ARYA Atheroscler*. 2021 Sep;17(5):1-8. doi: 10.22122/arya.v17i0.2362. PMID: 35686242; PMCID: PMC9137219.
13. Wang BY, Burgardt G, Parthasarathy K, Ho DK, Weltman RL, Tribble GD, Hong J, Cron S, Xie H. Influences of race/ethnicity in periodontal treatment response and bacterial distribution, a cohort pilot study. *Front Oral Health*. 2023 Jun 12;4:1212728. doi: 10.3389/froh.2023.1212728. PMID: 37377523; PMCID: PMC10291508.
14. Bandrivsky YL, Bandrivska OO, Shkrebnjuk RY, Dyrky VT. Prevalence of the generalized periodontitis in patients with different groups blood in depending on age and periodontal biotype. *Wiad Lek*. 2020;73(1):119-122. PMID: 32124820.
15. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):14-25. doi: 10.1111/prd.12296. PMID: 32385883.
16. Athanasiou N, Bogdanis GC, Mastorakos G. Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023 Apr;24(2):251-266. doi: 10.1007/s11154-022-09758-1. Epub 2022 Oct 15. PMID: 36242699; PMCID: PMC10023776.
17. Kordel P, Rządęczka M, Studenna-Skrucka M, Kwiatkowska-Moskalewicz K, Goncharenko O, Moskalewicz M. Acute Stress Disorder among 2022 Ukrainian war refugees: a cross-sectional study. *Front Public Health*. 2024 Mar 14;12:1280236. doi: 10.3389/fpubh.2024.1280236. PMID: 38550313; PMCID: PMC10976942.
18. Sahin Z, Ozkurkculer A, Kalkan OF, Ozkaya A, Koc A, Koca RO, Solak H, et al. Chronic immobilization stress induces anxiety-related behaviors and affects brain essential minerals in male rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022 Oct;92(5-6):349-356. doi: 10.1024/0300-9831/a000682. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32954971.
19. Son H, Yang JH, Kim HJ, Lee DK. A Chronic Immobilization Stress Protocol for Inducing Depression-Like Behavior in Mice. *J Vis Exp*. 2019 May 15;(147). doi: 10.3791/59546. PMID: 31157777.
20. Yarov YY, Tkachenko II. Dynamics of anti-oxidant system indicators in the postoperative period in patients with periodontitis accompanied by different reactivity of the organism. *Wiad Lek*. 2021;74(9 cz 1):2187-2191. PMID: 34725298.
21. Veljovic T, Djuric M, Mirmic J, Gusic I, Maletin A, Ramic B, Neskovic I, et al. Lipid Peroxidation Levels in Saliva and Plasma of Patients Suffering from Periodontitis. *J Clin Med*. 2022 Jun 23;11(13):3617. doi: 10.3390/jcm11133617. PMID: 35806902; PMCID: PMC9267322.
22. Vo TTT, Chu PM, Tuan VP, Te JS, Lee IT. The Promising Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Periodontal Disease via the Inhibition of Oxidative Stress Pathways: Updated Insights. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Dec 1;9(12):1211. doi: 10.3390/antiox9121211. PMID: 33271934; PMCID: PMC7760335.
23. Gervasi SS, Burgan SC, Hofmeister E, Unnasch TR, Martin LB. Stress hormones predict a host superspreader phenotype in the West Nile virus system. *Proc Biol Sci*. 2017 Jul 26;284(1859):20171090. doi: 10.1098/rspb.2017.1090. PMID: 28724737; PMCID: PMC5543230.
24. Yeager MP, Guyre CA, Sites BD, Collins JE, Pioli PA, Guyre PM. The Stress Hormone Cortisol Enhances Interferon- γ -Mediated Proinflammatory Responses of Human Immune Cells. *Anesth Analg*. 2018 Aug;127(2):556-563. doi: 10.1213/ANE.0000000000003481. PMID: 30028389.
25. Sikiryńska DO, Hudyma AA, Shulhai AH, Pokhodun KA. The effect of cranioskeletal trauma complicated by blood loss on the functional state of the liver in the early period of traumatic disease in rats with different resistance to hypoxia and their correction. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 2021 Feb 26;11,2:256-269. DOI: 10.12775/JEHS.2021.11.02.025.
26. Demchenko A, Horbachova S, Revenko A. Antioxidative efficacy of neuroprotective therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *Georgian Med News*. 2019 Nov;(296):62-66. PMID: 31889706.
27. Sawires H, Botrous O. Double-blind, placebo-controlled trial on the effect of piracetam on breath-holding spells. *Eur J Pediatr*. 2012 Jul;171(7):1063-7. doi: 10.1007/s00431-012-1680-1. PMID: 22302459.
28. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol*. 2023 Apr 2;15(1):2197779. doi: 10.1080/20002297.2023.2197779. PMID: 37025387; PMCID: PMC10071981.
29. Shilpa BM, Bhagya V, Harish G, Srinivas Bharath MM, Shankaranarayana Rao BS. Environmental enrichment ameliorates chronic immobilisation stress-induced spatial learning deficits and restores the expression of BDNF, VEGF, GFAP and glucocorticoid receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Jun 2;76:88-100. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.02.025. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28288856.
30. Meejuru GF, Somavarapu A, Danduga RCSR, Nissankara Roa LS, Kola PK. Protective effects of duloxetine against chronic immobilisation stress-induced anxiety, depression, cognitive impairment and neurodegeneration in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2021 Mar 8;73(4):522-534. doi: 10.1093/jpp/rgaa003. PMID: 33793839.
31. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs*. 2010 Feb 12;70(3):287-312. doi: 10.2165/11319230-000000000-00000. PMID: 20166767.

Отримано/Received 18.04.2024

Рецензовано/Revised 11.06.2024

Прийнято до друку/Accepted 19.06.2024 ■

Information about authors

Mykhailo Regeda, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: lvivmedinst@gmail.com, kaf_pathophysiology@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1238-393X>

Petro Olekshiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Orthopedic Dentistry, Private Higher Education Institution "Lviv Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: lvivmedinst@gmail.com, lvivmeduniver@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7619-2286>

Maryana Regeda-Furdychko, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Anatomy, Physiology and Pathology, Private Higher Education Institution "Lviv Medical University", Lviv, Ukraine; e-mail: f-30@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5519-5907>

Stepan Reheda, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgical and Orthopedic Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: ms-estetic2016@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9142-7357>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. M.S. Regeda, M.M. Regeda-Furdychko — conceptualization, editing and final approval; P.V. Olekshiy — results of study, writing; S.M. Reheda — editing and final approval.

M.S. Regeda¹, P.V. Olekshiy², M.M. Regeda-Furdychko², S.M. Reheda¹

¹ Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Private Higher Education Institution "Lviv Medical University", Lviv, Ukraine

Prevention of immobilization stress-induced lipid peroxidation processes and antioxidant protection disorders in the development of experimental periodontitis

Abstract. Background. Periodontitis is one of the most common dental diseases. It is generally accepted that concomitant diseases and syndromes significantly change physiological processes in the body, reduce its adaptive capabilities and treatment effectiveness, and can initiate or activate the pathological process in the periodontium. Psychosomatic disorders and stress are no less common. The excessive and prolonged action of stress factors can contribute to developing diseases. Currently, questions concerning the pathophysiological characteristics of changes in the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of periodontitis associated with stress remain unexplored. The purpose was to investigate the pathophysiological features of lipid peroxidation and antioxidant protection disorders in periodontal tissues with experimental periodontitis (EP) associated with immobilization stress (IS) and to evaluate the possibility of their pharmacological correction using thiocetam. **Materials and methods.** Biochemical studies were conducted on 88 male guinea pigs (males) with a body weight of 0.18–0.21 kg, who were fed a standard diet and were divided into five groups. The first group comprised intact animals (controls); the second group included animals with EP and was divided into three subgroups on the 3rd, 5th, and 15th days, respectively; the third group consisted of animals with IS in three subgroups; the fourth group comprised animals with combined EP and IS in three subgroups

before treatment; and the fifth group included animals with EP and IS after the therapy with thiocetam, which was administered intramuscularly at a dose of 250 mg/kg once a day between the 6th and 15th days. **Results.** EP associated with IS at all stages of its development (3rd, 5th, 15th days) is accompanied by a gradual increase in the level of diene conjugates, malondialdehyde, a compensatory increase in superoxide dismutase and catalase activity on the 3rd day of the experiment, and subsequently by their significant decline on the 5th and 15th days, which indicated the development of oxidative stress. Thiocetam decreased lipid peroxidation products and increased the activity of these enzymes in periodontal tissues, which showed its antioxidant effect in EP and IS. **Conclusions.** The association between EP and IS resulted in the enhancement of lipid peroxidation processes against the backdrop of a decreased antioxidant protection in periodontal tissues, particularly on the 5th and 15th days of the experiment, compared to the control group, indicating the presence of oxidative stress. The administration of thiocetam had the antioxidant effect (a reduction in the concentration of diene conjugates, malondialdehyde, an increase in superoxide dismutase, and catalase activity in periodontal tissues) under the conditions of EP associated with IS compared to a group of animals without any treatment.

Keywords: immobilization stress; lipid peroxidation; antioxidant system; experimental periodontitis

Для нотаток



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



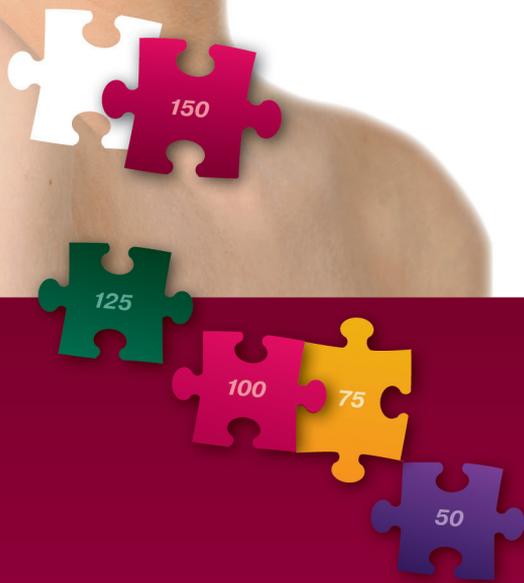
AKSIMED.UA • 044 390 00 55

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴

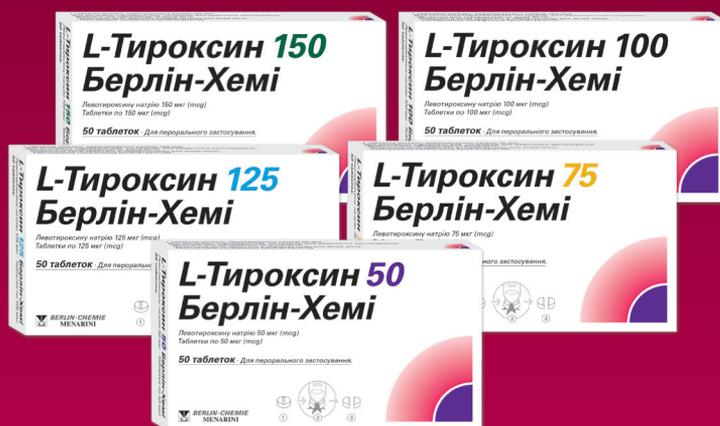
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарських засобів

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE).



Склад:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг; 1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг; 1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг; 1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг; допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних

шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/01 і № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 р., № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 р., № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

- Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/05.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA-Thy-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.

Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

